FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE N° 971

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard de VATHAIRE

né le 19 août 1936 à St Pandelon (Landes)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NEUTROPENIES HYPOPLASTIQUES IDIOPATHIQUES DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

(A propos d'une observation)

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Bernard de VATHAIRE

né le 19 août 1936 à St Pandelon (Landes)

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES NEUTROPENIES HYPOPLASTIQUES IDIOPATHIQUES DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

(A propos d'une observation)

Président : Mr. JULIEN-MARIE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanees et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques medicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELCARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,

dont la tendresse et la sollicitude
m'ont été si précieuses au cours de ce
travail.

A ma Famille.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0027

A mon Maître, Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Clinique de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris.

Qui a accepté de présider cette thèse.

Avec ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. HENNEQUET

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et prodigué ses conseils.

En témoignage de ma gratitude et de mon respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur J.M. WATCHI

Avec tous mes remerciements.

A Monsieur le Professeur R. DEGOS

Dont l'aide et les conseils m'ont
été si précieux au cours de mes études.

Son Neveu reconnaissant.

A mes autres Maîtres d'Externat dans les Hôpitaux de Paris :

Monsieur le Professeur G. LAURENCE

Monsieur le Docteur R.A. SCHWOB

Monsieur le Docteur J. BOUSSER

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur F. SIGUIER

Monsieur le Professeur J. FOUQUET

Monsieur le Professeur LACOMME

Monsieur le Professeur LE LORIER

Monsieur le Professeur MOZZICONNACCI.

INTRODUCTION

Nous avons observé dans le service de Monsieur JULIEN MARIE (Hôpital des Enfants Malades, Paris) un enfant de 2 mois et demi qui présentait depuis sa naissance des infections cutanées répétées et chez lequel on a découvert à l'âge de 2 mois une neutropénie hypoplastique d'évolution rapidement mortelle.

Le caractère idiopathique de cette neutropénie apparemment congénitale, l'origine génétique possible, souvent envisagée depuis l'individualisation en 1956 par KOATMANN de l'agranulocytose infantile héréditaire, nous a incités à passer en revue les observations analogues publiées dans la littérature, à en faire une étude comparative et a étudier les problèmes nosologiques qu'elles soulèvent.

ooOoo

OBSERVATION PERSONNELLE

L'enfant H... Catherine, âgée de 2 mois et vingt jours, est adressée au Pr JULIEN MARIE par le service de chirurgie de l'Hôpital des Enfants Malades pour des abcès cutanés tenaces, résistant à l'antibiothérapie, s'accompagnant de fièvre, d'un subictère et d'une altération de l'état général.

Elle est née le 29 Janvier 1965, après une grossesse normale, sans hypertension artérielle, sans albuminurie ni oedèmes ; la mère a présenté vers le 6e mois de sa grossesse une infection urinaire à bacilles gram négatifs non identifiés qui n'a pas été traitée.

L'accouchement a été normal, à terme. L'enfant a crié immédiatement ; son poids de naissance était de 3.270 g.

Antécédents familiaux

La mère est une primipare de 23 ans, en bonne santé.

Le père, âgé de 27 ans, également bien portant, a perdu un frère en bas âge de convulsions.

Les parents ne sont pas consanguins ; leur examen hématologique s'est révélé normal.

L'enquête étiologique n'a retrouvé aucune anomalie hématologique ni aucune malformation dans la famille.

Histoire de la maladie.

Elle est dominée par des infections cutanées récidivantes.

- Dès les premiers jours de la vie apparaît une infection ombilicale : l'ombilic est rouge, inflammatoire. Le cordon tombe au 12e jour, mais la plaie ombilicale ne cicatrise pas et reste bourgeonnante et suintante. La mère, alarmée, consulte plusieurs fois son médecin qui prescrit une pommade à base de néomycine-hydrocortisone, puis d'auréomycine, mais sans résultat. Cette infection ombilicale persistera jusqu'à la mort de l'enfant.

Durant cette période néo-natale, l'état général est par ailleurs satisfaisant. L'enfant a repris son poids de naissance en quinze jours, boit bien, a des selles normales. Il n'existe pas d'ictère.

- A l'âge de six semaines, Catherine présente un furoncle sur la joue et reçoit de la propiocine per os pendant sept jours. Ce traitement reste inefficace et rapidement d'autres furoncles apparaissent au niveau du nez, du siège et des cuisses. On se contente alors d'un simple traitement local par la pommade néomycine-hydrocortisone. Huit jours plus tard, les furoncles disparaissent et tout rentre dans l'ordre jusqu'au 29 Mars 1965.

- A cette date apparaît un nouveau furoncle du cuir chevelu, en regard de la région occipitale. Ce furoncle prend un aspect plus alarmant que les précédents, grossit, atteint la taille d'une noix et prend une teinte violacée. Pendant huit jours, l'enfant reçoit de la staphylomycine per os et localement ; puis le médecin, devant la persistance du furoncle et l'apparition d'une fièvre, se décide a l'inciser et prescrit de la tétracine-oléandomycine per os.

Mais 48 heures plus tard, la persistance d'une fièvre à 39-40, l'apparition d'abcès de la cuisse droite, de vomissements et d'une nette altération de l'état général font demander l'hospitalisation.

Séjour en chirurgie (Du 7 au 22 Avril 65) :

- L'examen d'entrée montre :

Des abcès non fluctuants de la cuisse droite et du cuir chevelu. Quelques ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux, de volume modéré, non inflammatoires.

Une fièvre dépassant 40°.

- Le premier hémogramme (8 Avril 65) révèle :

Une anémie hypochrome : 2.930.000 G.R.

Une neutropénie sévère avec hyperlymphocytose relative et absolue :

10.600 G.B./mm3 dont :	318 P.N./mm3	(3 %)
	9752 lymphocytes/mm3	(92 %)
	530 monocytes/mm3	(5 %)

Absence de formes anormales.

- Le myélogramme (16 Avril 65) montre (cf tableau II)

Un arrêt de maturation de la série neutrophile au stade myélocytaire, avec une absence complète de polynucléaires neutrophiles mûrs,

Une petite réaction réticulo-endothéliale et la présence de quelques grandes cellules spumeuses.

- Au cours de l'hospitalisation :

Les abcès cutanés continuant à évoluer malgré l'administration de 400 mg de Flabelline par jour en perfusion intraveineuse, on découvre une infection urinaire à colibacilles.

On note l'apparition d'un subictère avec hépatomégalie progressive, tandis que la rate reste de volume normal.

L'anémie régresse après trois transfusions de 60, 100 et 100 ml de sang frais.

Mais la neutropénie s'accentue et le nombre des P.N. devient inférieur à 100 par mm3.

- Devant l'aggravation de l'état de Catherine et la persistance de la neutropénie, le service de chirurgie nous envoie l'enfant :

L'enfant est hospitalisé dans le service du Professeur JULIEN-MARIE le 22 Avril 1965.

- Catherine est alors âgée de 2 mois et vingt jours, elle mesure 55 cm pour un poids de 4.075 g. Elle est sthénique, bien présente, mais la voix est éteinte et le cri faible.

La toux est incessante, sans dyspnée, sans cyanose, sans signes d'auscultation. Les rejets et les vomissements sont également incessants, les selles sont anormales, décolorées, nombreuses, mais dures.

La distension abdominale importante s'accompagne d'une volumineuse hernie ombilicale réductible, avec une suppuration au point d'implantation du cordon.

Le foie et la rate ne sont pas palpables, peut être en raison de l'importance du météorisme abdominal.

Le cuir chevelu est le siège d'abcès multiples. On perçoit des chaînes de petits ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux.

Les bruits du coeur sont réguliers, les fémorales perçues.

L'examen neurologique et l'examen du squelette sont normaux.

La radiographie pulmonaire est normale.

- Le 24 Avril survient un syndrome de déshydratation aiguë avec perte de poids de 500 g, diarrhée intermittente avec selles partiellement décolorées. Il existe un subictère conjonctival et le foie déborde de deux travers de doigts le rebord costal. Polypnée avec battements des ailes du nez. Perfusions et antibiotiques corrigent la déshydratation, mais l'état de l'enfant reste très médiocre pendant les dix jours suivants.

La courbe thermique reste ondulante, l'ictère persiste, l'hépatomégalie s'accentue et le foie, de consistance normale, dépasse de 6 à 8 cm le gril costal sur la ligne mamelonnaire.

Durant ces quinze jours, de nombreux examens complémentaires sont pratiqués chez cet enfant :

1 - Les hémogrammes quotidiens, dont les résultats sont consignés dans le tableau I, montre une anémie hypochrome avec un nombre de G.R. variant entre 4 et 2 Millions/mm3, qui nécessitera plusieurs tranfusions pour être corrigée.

Le nombre total des G.B. oscille entre 4.000 et 16.000 par mm3 Mais le nombre absolu des P.N. ne dépasse pas 200 par mm3 et le plus souvent il est voisin de 0.

Le taux des P.E. atteint 20 % une fois au cours de l'évolution, mais en général reste voisin de 4-5 %.

Le nombre de lymphocytes et des monocytes est variable, parfois normal, plus souvent augmenté, rarement inférieur à la normale. Il suit fidèlement les variations de la leucocytose.

Le nombre des plaquettes a toujours été normal.

2 - Deux nouveaux myélogrammes ont été pratiqués les 5.5.65 et 20.5.65 (Tableau II) :

La lignée rouge est normale, tandis que la granulopoïèse neutrophile est profondément déprimée avec arrêt de maturation au stade myélocytaire.

3 - L'étude de l'hémostase faite le 26 Avril 65 par le Centre Départemental de Transfusion Sanguine donne les résultats suivants :

- 290.000 plaquettes.
- Une rétraction du caillot normale ; lyse du caillot normale
- Etude du complexe prothrombique :

par la méthode globale de Quick : 40 %
par la méthode différentielle d'Ouvren : prothrombine : 30 %
procouverture : 31 %
proaccélérine : > 100 %.

- Prothrombine restante après coagulation : < 10 %
- Consommation de la prothrombine mesurée par la différence des taux plasmatiques et seriques : supérieure à 20 %.
- Test de tolérance à l'héparine : normal
- Facteur stabilisant de la fibrine : normal

4 - L'examen immuno-hématologique pratiqué le 29 Avril 65 par le Centre Départemental de Transfusion Sanguine montre l'absence d'anticorps anti-érythrocytes et l'absence d'anticorps anti-leucocytes.

5 - La bilirubinémie totale est à 31 mg °/₀₀, mais on ne trouve ni sels, ni pigments biliaires dans les urines les transfusions sont normales :

S G O T : 13 U. Frankel,
S G P T : 60 U. Frankel,

6 - L'électrophorèse sur papier des protéines sériques montre :

Protides totaux : 78 g °/₀₀, albumines : 38,3 %, α_1 : 5,5 %, α_2 : 14,5 %, β globulines : 10,7, γ globulines : 31 %.

7 - La radiographie pulmonaire : montre une hyperclarté des 2 champs pulmonaires avec hernie retro-sternale du poumon gauche. Pas d'ombre thymique visible.

8 - Par ailleurs :

- Coproculture : présence d'un colibacille 119 B 14.
- Culot urinaire : normal
- L.C.R. : normal
- Réaction sérologique de la toxoplasmose : négative
- recherche des inclusions cytomégaliques : négative
- sexe chromatinien : féminin.

EVOLUTION.

A partir du 9 Mai, l'état de l'enfant s'aggrave encore ; des éléments papulo-nécrotiques apparaissent au niveau de la région inguinale et de la cheville droite, et quelques jours plus tard un placard inflammatoire violacé envahit le periné, circonscrit l'anus et en avant atteint la vulve.

Une otite est également découverte.

L'ictère s'est accentué progressivement, de même que l'hépatomégalie ; l'abdomen est très distendu et, les derniers jours de la vie apparaissent une ascite, un oedème des paupières et des vomissements sanglants.

Les examens complémentaires montrent la présence de pigments biliaires dans les urines, tandis que la bilirubinémie atteint 192 mg °/₀₀. Le fer sérique est à 93 γ %.

La ponction biopsique du foie montre une histologie hépatique tout à fait normale. Les hémogrammes (Tableau I) montrent un taux de G.R. très bas, entre 2.200.000 et 3.690.000, mais qui remontera jusqu'à 4.780.000 G.R./mm3 la veille de la mort. Le nombre de G.B., normal ou légèrement élevé, s'effondrera dans les derniers jours. Le nombre de P.N. atteint une fois 500/mm3 mais le plus souvent est voisin de 0. Le nombre de P.E. reste normal ou légèrement élevé. Quelques poussées de lymphocytose et de monocytose franche provoquent une hyperleucocytose transitoire.

Un 3e myélogramme pratiqué le 20 Mai 65 est presque identique aux précédents.

- L'enfant meurt le 23 Mai 1965, à l'âge de 4 mois, dans un tableau clinique associant un ictère généralisé intense, des placards nécrotiques qui envahissent tout le périné et les plis inguinaux, une énorme distension abdominale.

***

Examen anatomo-pathologique (Dr M. WATCHI)

- Examen macroscopique.

Ascite modérée.

Foie modérément augmenté de volume de façon globale, de morphologie et de coloration normale. La vésicule n'est pas distendue.

Légère splénomégalie.

Distension aérique des anses grêles ; pas d'adénopathies mésentériques .

Le thymus apparaît minuscule, réduit à un simple tractus prétrachéale.

Reins, surrénales, coeur, pancréas et cerveau sont normaux.

On ne constate la présence de micro-abcès dans aucun viscère.

- Examen histologique.

Péritonite plastique, sans germe, avec très rares polynucléaires.

Rate normale, siège d'une surcharge ferrique (comme tous les organes hématopoïétiques).

Ganglions mésentériques subnormaux : atrophie lymphoïde discutable.

Petit foyer d'endartérite fibreux sur l'aorte thoracique. Epicarde un peu fibreux avec quelques cellules inflammatoires (peut-être une petite réaction péricardique).

Pancréas normal.

Thymus involué avec atrophie lymphoïde marquée et de nombreux corpuscules de Hassal.

Poumons congestifs avec quelques fausses routes, avec réactions lympho-histio-monocytaire et très rares polynucléaires.

Foie avec surcharge ferrique marquée des cellules de Kupfer.

Très peu de bile. Fibrose a point de départ portal avec ramifications intra-lobulaires.

RESUME

Chez un premier enfant, de sexe féminin, né de parents bien portants, non consanguins ayant présenté depuis la période néo-natale des infections cutanées répétées, tenaces, insensibles à l'antibiothérapie et s'accompagnant d'un ictère avec hépatomégalie, l'examen hématologique montre une neutropénie presque complète associée à une disparition totale des polynucléaires neutrophiles dans la moëlle avec arrêt de maturation au stade myélocytaire. Le décès de l'enfant survient à l'âge de 4 mois.

Le début précoce des manifestations infectieuses, l'absence de toute étiologie évidente, le caractère électif de l'atteinte de la série neutrocytaire, la négativité des examens immuno-hématologiques et le résultat de l'autopsie font porter le diagnostic de Neutropénie hypoplastique idiopathique, apparemment congénitale.

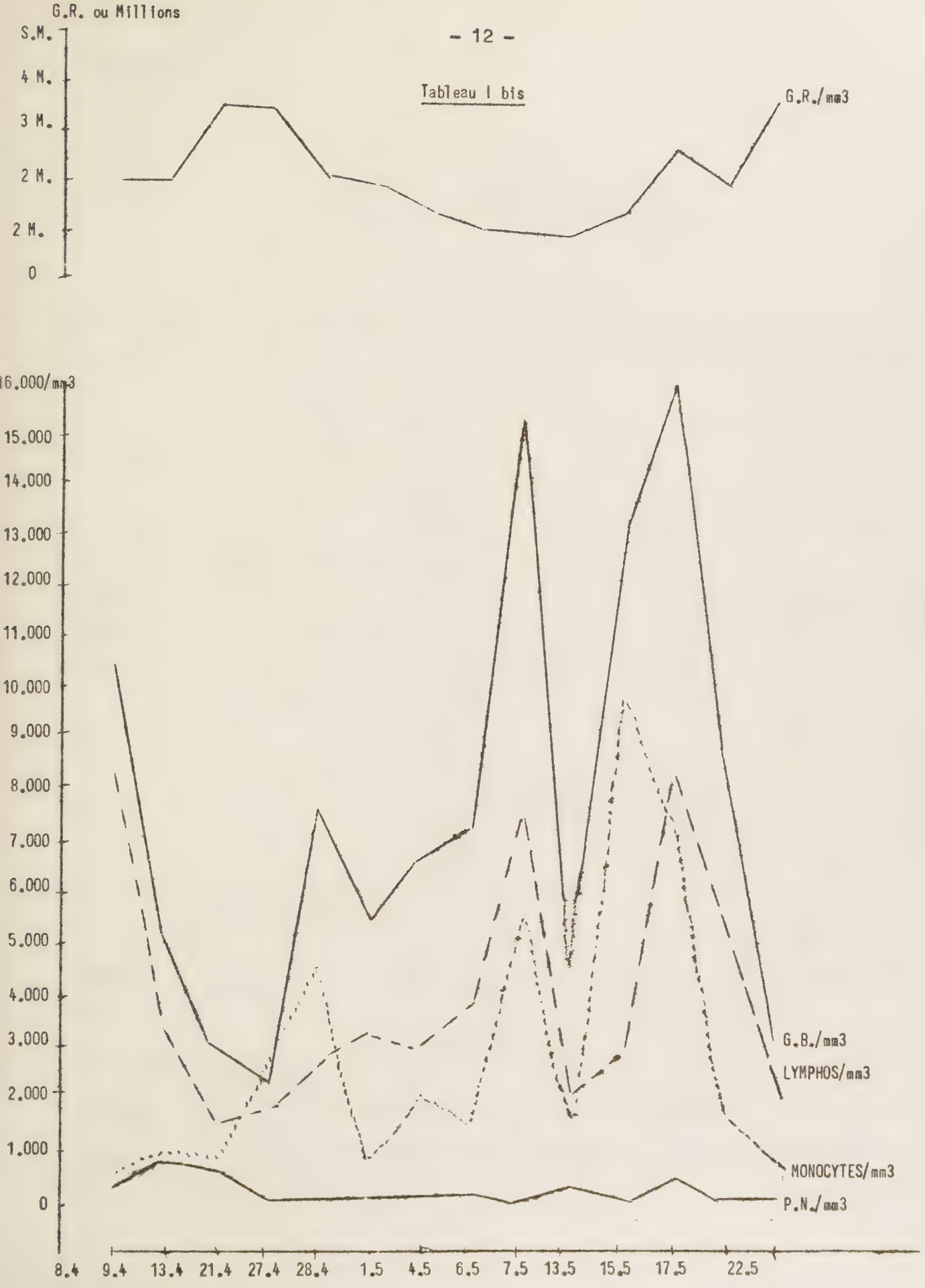
oOo

"CATHERINE"

HEMOGRAMMES : TABLEAU I.

DATES 1965.	GL. ROUGES	GL. BLANCS	POLYNU-CLEAIRES %	POLY. NEUTRO. %	POLY-NEUTRO. Nb. ABSOLU	EOSINO. %	BASO. %	LYMPHOS %	MONO. %
8.4	2.930.000	10.600	3	3	318	0	0	92	5
9.4	2.720.000	5.000	16	16	800	0	0	69	15
10.4	4.580.000	2.000	7	7	140	0	0	87	6
13.4	4.210.000	3.200	8	2	604	6	0	52	8
16.4	4.160.000	8.400	4	1	84	2	1	35	2
20.4	4.340.000	5.000	6	1	50	5	0	62	5
23.4	3.870.000	9.800	1,5	0	0	0	1,5	45	52
24.4	3.900.000	12.400	1	1	124	0	0	60	36
26.4	3.420.000	7.000	2	0	0	1	1	37	60
28.4	3.260.000	4.600	14	2	92	12	0	71	15
30.4	2.550.000	6.000	18	0	0	18	0	50	32
1.5	2.600.000	5.800	14	2	116	12	0	51	31
3.5	2.290.000	12.600	13	0	0	11	2	50	37
5.5	2.240.000	8.400	23	0	0	20	3	48	29
7.5	2.100.000	4.400	9	7	308	2	0	49	40
9.5	2.550.000	13.700	1	0,5	67	0	0,5	33	65
11.5	2.150.000	8.800	3	0	0	3	0	43	53
12.5	2.280.000	13.200	3	0	0	3	0	23	74
13.5	3.780.000	16.400	2	0	0	2	0	50	48
14.5	3.690.000	5.400	7	0	0	7	0	46	46
15.5	3.280.000	12.600	4	4	504	0	0	44	52
16.5	3.070.000	16.200	3	1	162	2	0	56	40
17.5	3.010.000	8.000	1	0	0	1	0	60	36
18.5	3.320.000	9.600	2	0	0	2	0	42	54
19.5	2.780.000	3.000	3	0	0	3	0	30	63
20.5	2.440.000	1.800	1	0	0	1	0	65	30
21.5	4.200.000	4.600	3	3	138	0	0	77	17
22.5	4.780.000	3.000	3	1	30	2	0	51	45

Tableau I bis



"CATHERINE"

TABLEAU II : MYELOGRAMMES

D A T E S			16.4.65	5.5.65	20.5.65
LIGNEE GRANULO-CYTAIRE.	MYELOBLASTES		2	4	2
	PROMYELOCYTES		4	3	1
	MYELOCYTES	NEUTRO.	17	6	8
		EOSINO.		3	2
		BASO.			
	METAMYELO.	NEUTRO.	1	0	2,5
		EOSINO.	3	4	0
		BASO.			
	POLYNUCL.	NEUTRO.	0	0	0
		EOSINO.	6	5	7
		BASO.	0	1	1,5
LIGNEE ROUGE	PROERYTHROBL.		1	2	
	ERYTHROBL.	BASO.	4	7	3
		POLYCHROM.	10	16	8
		ORTHOCHR.	5	22	14
AUTRES LIGNEES	LYMPHOCYTES		21	20	35
	MONOCYTES		18	6	11
	PLASMOCYTES		8	1	5

REVUE GENERALE DES NEUTROPENIES HYPOPLASTIQUES IDIOPATHIQUES DU NOUVEAU-NE ET DU NOURRISSON

1/ Introduction

Nous groupons sous cette dénomination un certain nombre de neutropénies hypoplastiques du nouveau-né et du nourrisson qui, d'une part ne semblent pas d'origine infectieuse, toxique ou immuno-hématologique, d'autre part ne sont pas en rapport avec une leucose aiguë, une agamma-globulinémie, un syndrome de CHEDIAK ou avec certaines insuffisances pancréatiques telles que le syndrome de SCHWACHMAN, et ne s'identifient pas à certaines neutropénies primitives bien individualisées telles que la neutropénie splénique, la neutropénie cyclique et la neutropénie familiale.

Nous avons ainsi rassemblé 50 observations de neutropénies hypoplastiques idiopathiques, parmi lesquelles nous avons inclus les observations d'agranulocytose infantile héréditaire publiées par KOSTMANN.

Avant de procéder à une revue générale de ce groupe d'observations, il nous a paru utile, dans un souci de différenciation, de rappeler brièvement les principaux caractères des autres neutropénies, primitives ou secondaires, que l'on peut rencontrer à cet âge.

A - Les neutropénies secondaires

L'origine infectieuse, toxique où immuno-hématologique d'une neutropénie est toujours difficile à affirmer en raison de l'incertitude des critères diagnostiques actuels. Ces neutropénies secondaires semblent cependant plus rares chez l'enfant que chez l'adulte.

a) Les neutropénies d'origine infectieuse

Si l'observation d'une leuco-neutropénie modérée et transitoire est habituelle au cours de la fièvre typhoïde, des brucelloses et de certaines maladies virales telles que, par exemple, l'exanthème subit, l'existence de neutropénies hypoplastiques d'origine infectieuse chez l'enfant n'est pas démontrée actuellement.

Quelques observations d'agranulocytoses secondaires à des staphylococcémies ont été publiées chez l'adulte, mais leur fréquence semble avoir été exagérée. Chez l'enfant, nous n'avons pas retrouvé d'observations analogues récentes ; cependant SALOMONSEN signale, à propos de 2 cas de leuco-neutropénies mortelles associées à des infections chez un nouveau-né et un enfant de 3 ans, l'existence de publications anciennes d'agranulocytoses infantiles d'origine infectieuse ; leur authenticité doit être discutée car, d'une part nous n'avons pas la preuve d'un hémogramme normal avant le début de l'infection, d'autre part le staphylocoque est le germe le plus fréquemment rencontré au cours des neutropénies ou des agranulocytoses primitives. Par ailleurs, d'importantes statistiques sur les septicémies néo-natales, comme celles de MARTIN et COLL et de NYAN, ne signalent aucun cas de Neutropénies hypoplastiques au cours de ces septicémies.

Enfin citons certaines tuberculoses aiguës disséminées avec atteinte des organes hématopoïétiques qui peuvent être responsables d'insuffisance médullaire globale ; il n'en existe pas, à notre connaissance, d'observation concernant le jeune enfant.

b) Les neutropénies toxiques.

Elles semblent beaucoup plus rares chez l'enfant que chez l'adulte, bien que certains médicaments réputés neutropéniants, comme le Pyramidon, les Salicylés, les Sulfamides, le Chloramphénicol et la Streptomycine, soient parfois utilisés chez le jeune enfant. En 1963, le 19e Congrès des Pédiatres de langue française, dans une étude consacrée aux accidents des antibiotiques et de la chimiothérapie (Vol. 3), a insisté sur la toxicité hématologique possible de certaines thérapeutiques. La responsabilité de ces médicaments, dans l'origine de certaines neutropénies considérées comme primitives, mérite d'être

envisagée, mais n'est pas actuellement démontrée. En effet, la preuve biologique de l'origine toxique n'est que rarement recherchée et les résultats sont parfois discordants. Il est rare, d'ailleurs, que l'on ait, chez le nourrisson, la certitude d'une formule sanguine normale avant l'administration du médicament présumé toxique.

Nous n'avons trouvé dans la littérature que six observations de neutropénies d'origine toxique (BARDIER, GENTILLI, SCHNEEGANS, SCHOTLAND, ROMAGNY). L'un de ces enfants (Schotland) était traité par le Chlorothiazide et a guéri rapidement après l'arrêt du traitement ; les cinq autres enfants avaient reçu du Chloramphénicol : trois d'entre eux ont guéri quelques semaines après l'arrêt de celui-ci, chez le 4e enfant la neutropénie a évolué par poussée avec plusieurs rechutes, le 5e enfant est décédé malgré la suppression du toxique (SCHNEEGANS).

Dans deux observations seulement (GENTILI et SCHNEEGANS), la recherche de leuco-agglutinines sériques d'origine toxique a été faite et s'est révélée positive.

C - La neutropénie transitoire néo-natale

Son individualisation est récente ; la première observation en a été publiée en 1959 par HITZIG et GITZELMAN ; actuellement une quinzaine de cas ont été rapportés (STEFANINI, BRAUN, LUHBY, ROSSI, JANSEN, LALEZARI).

La neutropénie transitoire néo-natale atteint souvent plusieurs enfants d'une même fratrie. La neutropénie apparaît au cours des dix premiers jours de la vie et s'accompagne d'infections cutanées et viscérales de gravité variable. La moëlle est habituellement hyperplasique avec un arrêt de maturation au niveau de la lignée myélocytaire. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'anticorps antileucocytaires chez la mère et surtout chez l'enfant. Le pronostic est généralement bénin ; la normalisation hématologique est plus ou moins rapide, mais est toujours survenue avant le 5e mois. Cependant trois cas mortels avant le 15e jour de la vie ont été rapportés par JANSEN et par LALEZARI.

Un fait troublant est la discordance entre la rareté de la neutropénie néo-natale transitoire et la fréquence de l'iso-immunisation foeto-maternelle anti-leucocytaire, mise en évidence par DAUSSET qui décèle des anticorps complets chez 20 à 30 % des femmes ayant eu trois ou plus de trois grossesses. Cette discordance pourrait s'expliquer par une irrégularité de la transmission placentaire des anticorps.

Récemment, certains auteurs (DAUSSET, JENSEN, PAYNE) ont mis en doute l'existence même de la neutropénie transitoire néo-natale, car, au cours d'importantes études immunologiques systématiques, ils ont mis en évidence des anticorps antileucocytaires chez 50 % des nouveaux-nés bien portants !

B - Les autres neutropénies

Certaines restent cryptogénétiques, d'autres présentent un caractère génétique indiscutable.

a) La leucose aiguë

Dans sa forme aplasique, la leucose aiguë peut parfois faire évoquer transitoirement une neutropénie hypoplastique ; mais les anomalies cellulaires, l'atteinte rapide des autres lignées sanguines et finalement les constatations anatomiques redressent facilement le diagnostic.

b) Les agamma-globulinémies :

La neutropénie est fréquente au cours des agamma-globulinémies, qu'il s'agisse de la forme de BRUTON liée au sexe masculin ou de la forme avec alymphocytose congénitale décrite par GLANZMANN, mais elle est habituellement associée à l'atteinte d'une ou de plusieurs autres lignées sanguines (GITLIN, JULIEN-MARIE et HENNEQUET, NEZELOF, BEYER).

Malgré l'absence d'immuno-électrophorèse, on peut rapprocher de ces agamma-globulinémies les observations d'Aleucies congénitales, rapportées par De VAAL et par GITLIN, caractérisées par des infections cutanées et respiratoires à répétition et l'atteinte globale de la lignée blanche.

On sait, par ailleurs, que les agammaglobulinémies avec alymphocytose et l'aleucie congénitale s'accompagnent d'une hypoplasie thymique extrême avec disparition des corpuscules de HASSAL (GITLIN et CRAIG).

c) Le syndrome de R. SHWACHMAN : décrit pour la première fois par HØYER en 1949, ce syndrome est surtout connu depuis la publication de Shwachman portant sur six nouvelles observations (1964). Il se caractérise par l'association d'une insuffisance pancréatique externe et d'une hypoplasie médullaire touchant essentiellement, mais pas uniquement, la série neutrophile.

L'atteinte pancréatique se traduit par une stéatorrhée habituellement révélatrice entre l'âge de 3 mois et 5 ans ; les examens biologiques mettent alors en évidence l'insuffisance globale de la fonction exocrine du pancréas ; les sécrétions de trypsine, de lipase et d'amylase sont nulles ; une galactosurie intermittente est parfois observée. Le test de la sueur est négatif.

Les signes hématologiques sont dominés par une neutropénie avec diminution des précurseurs neutrophiles dans la moëlle. Cette neutropénie n'est pas constante tout au long de l'évolution et n'est souvent découverte qu'après plusieurs mois ; cependant, dans l'un des cas de Schwachman, la neutropénie existait dès la naissance. Dans deux autres observations, la neutropénie n'est pas restée pure, mais a évolué dans un cas vers une pancytopénie et s'est associée dans l'autre cas à une thrombocytopénie.

L'évolution du syndrome est chronique et son pronostic lointain encore imprécis.

L'existence, parmi les observations de Schwachman, de cas familiaux touchant 3 enfants d'une même fratrie est un argument en faveur de l'origine génétique de l'affection ; mais son étiologie n'en reste pas moins inconnue, de même que la nature des rapports reliant l'insuffisance pancréatique et les troubles de maturation médullaire.

d) Le syndrome de CHEDIAK-HIGASHI-STEINBRINK

Observé pour la première fois par BEQUEZ en 1941, il en existe actuellement une quarantaine d'observations (Chedrak, Higashi, Maggi, Kitzler, Bérard, Sanhos, Donohine, Mayona).

C'est une affection héréditaire transmise sur le mode récessif autosomique. Elle associe des anomalies très variées :

α - Une morphologie très particulière : ce sont des enfants albinos, aux cheveux blonds très pâle, présentant une Hyper-pigmentation cutanée des régions découvertes, une hypersudation et souvent des ulcérations cutanées, et une photophobie qui s'accompagne d'un aspect brillant et dépigmenté de la rétine.

β - Des infections cutanées et respiratoires, d'apparition précoce dans les premières semaines ou mois de la vie, s'accompagnant d'adénomégalies généralisées et plus tardivement d'une hépatomégalie.

γ - Des anomalies hématologiques : neutropénie et thrombopénie dans le sang périphérique et surtout une anomalie panleucocytaire caractérisée par la présence dans les granulocytes, les lymphocytes et les monocytes d'une inclusion cytoplasmique, mise en évidence par les colorants usuels, dont la coloration rouge évoque la chromatine nuchléaire. Les mêmes inclusions existent dans la moëlle au niveau des précurseurs des trois lignées blanches.

L'évolution du syndrome de Chedrak est constamment mortelle entre 4 et 6 ans, malgré antibiotiques et transfusions.

e) <u>La neutropénie splénique primitive</u>

Décrite par WISEMAN et DOAN en 1942 chez un garçon de 10 ans, elle associe une neutropénie et une splénomégalie ; la moëlle est normale ou hyperplasique. La splénectomie amène la guérison.

La neutropénie splénique primitive apparaît surtout comme une affection de l'adulte, et, si quelques cas en ont été décrits chez le grand enfant, il n'en existe, à notre connaissance, aucune observation chez le nourrisson.

f) <u>La neutropénie cyclique</u>.

Découverte en 1910 par LEALE, c'est une affection très rare ; Becker en 1959, dans une revue générale, en rassemble 33 cas ; depuis, quatre autres observations ont été publiées par BRAY (1960), BRETON (1962), COUTER (1963) et LEVINE (1965).

La neutropénie cyclique se voit a tout âge ; elle se caractérise par des périodes de neutropénie durant 5 à 8 jours, se reproduisant régulièrement tous les 21 jours, se traduisant cliniquement par de la fièvre, des infections cutanéo-muqueuses et parfois une splénomégalie. Au cours des phases de neutropénie, l'élévation de la monocytose sanguine tend à maintenir un nombre de globules blancs voisin de la normale.

Le trouble fondamental est d'origine médullaire, comme l'ont montré PAGE et GOOD par des myélogrammes répétés : la disparition des polynucléaires neutrophiles circulants est précédée par la baisse de la neutropoièse médullaire ; un arrêt de maturation au stade promyélocytaire est parfois observé lors de la reprise de la neutropoièse.

L'élément le plus mystérieux du syndrome est sa récurrence cyclique ; elle n'a reçu jusqu'ici aucune explication. Le pronostic paraît bénin, taut chez l'enfant que chez l'adulte. Les antibiotiques administrés, soit à titre préventif, soit pour limiter les signes infectieux de la période neutropénique, ne sont peut-être pas toujours indispensables, étant donné la tendance régressive spontanée des accès. Les corticoïdes sont sans effet.

g) La neutropénie familiale chronique bénigne.

Décrite en 1941 par GANSSLEN, puis en 1947 par BOUSSER et NEDEY, et par J. BERNARD, la neutropénie familiale est une affection héréditaire transmise sur le mode dominant antosomique.

La neutropénie est modérée, mais permanente, avec dans la moëlle une diminution relative de la neutropoïèse ; sa latence clinique habituellement totale, bien que, dans quelques cas, des poussées fébriles des abcès cutanés et des ulcérations buccales aient été observés, explique que l'affection puisse longtemps passer inaperçue et que sa découverte soit souvent fortuite à l'âge adulte. Quelques cas en ont été observés cependant chez l'enfant et l'un d'eux à même été découvert avant l'âge d'1 an (LEVINE).

L'enquête hématologique familiale représente l'élément essentiel du diagnostic.

***

2/ Les neutropénies hypoplastiques idiopathiques.

Les 50 observations, que nous avons recueillies dans la littérature médicale de langues française, anglaise, allemande et scandinaves, ont été publiées sous des dénominations variées et souvent impropres ; mais, selon leurs auteurs, elles n'entrent pas dans le cadre des neutropénies que nous venons de décrire.

En plus des observations initiales de Kostmann, elles comprennent quelques rares formes familiales, et une série de cas isolés de neutropénies hypoplastiques du nouveau-né et du nourrisson qui sont assez superposables aux formes précédentes du point de vue clinique et hématologique.

Nous avons divisé ces observations en 2 groupes, suivant la date d'apparition des premières manifestations cliniques :

A - Les neutropénies hypoplastiques idiopathiques du nouveau-né, dont les premiers signes cliniques sont apparus au cours du premier mois de la vie.

B - Les neutropénies hypoplastiques idiopathiques du nourrisson, dont le début clinique a été plus tardif, entre 1 mois et 2 ans.

Cette classification peut sembler arbitraire car, comme nous le verrons, le diagnostic hématologique est souvent tardif par rapport au début clinique. Cependant, elle a le mérite de faire apparaître d'importantes différences cliniques et évolutives entre ces deux groupes.

***

A - LES NEUTROPENIES HYPOPLASTIQUES IDIOPATHIQUES DU NOUVEAU-NE.

Ce groupe comprend 30 observations, parmi lesquelles les cas A_9, D_1 et T_9 de Kostmann et notre observation personnelle.

Les éléments essentiels de ces observations sont résumés dans le tableau III.

a) Répartition selon le sexe. Il n'existe pas de prédominance liée au sexe ; la maladie atteint en effet 14 garçons pour 16 filles.

b) Discussion étiologique. Mis à part Kostmann, tous les auteurs soulignent l'absence d'étiologie précise et considèrent la neutropénie comme primitive.

α - L'hypothèse d'une aggression infectieuse post-natale responsable de la neutropénie est rejetée par tous, en raison du caractère électif du déficit neutrocytaire qui s'oppose à l'atteinte habituellement plus globale des lignées médullaires au cours des agranulocytoses infectieuses. Il est donc logique d'admettre que la neutropénie est la cause et non la conséquence des infections, mais il n'est pas possible d'en avoir la certitude.

β - La notion de l'administration d'un médicament toxique pour la lignée neutrocytaire n'est retrouvée que dans six observations (Obs. n° 3, 4, 7, 11, 18, 25). Ces enfants ont reçu, lors du premier épisode infectieux et avant tout examen hématologique, soit du Chloramphénicol, soit de la Streptomycine, soit des sulfamides ; mis à part le cas d'HENRY (11), le diagnostic hématologique n'a été porté que plusieurs mois plus tard.

Trois de ces enfants (Obs. N° 4, 11, 18) sont morts respectivement à l'âge de 5 mois, 7 mois et 2 ans ; les trois autres (Obs. n° 3, 7, 25) gardaient, après plusieurs années d'évolution, une neutropénie persistante.

γ - D'après nos connaissances actuelles sur l'évolution de la neutropénie transitoire néo-natale, cette affection doit être discutée lorsque l'enfant est mort précocément ou lorsqu'au contraire il a guéri totalement avant l'âge de six mois. L'enfant de RAMENGHI (15) est décédé à l'âge d'1 mois et celui de KRILL à un mois et demi, mais, dans ces deux observations, la recherche d'anticorps leucocytaires s'est révélée négative.

La recherche de ces anticorps a été également négative chez six autres enfants (Obs. n° 10, 12, 17, 21, 27, 29).

Dans les autres observations, et notamment dans le cas T_9 de KOSTMANN (6) décédé à un mois et demi et dont 3 frères et soeur étaient morts en bas âge, cette recherche n'a pas été faite.

Signalons les observations de BUCKWOLD et EMSON concernant deux frères atteints de neutropénie hypoplastique néo-natale et dont l'un est mort au 15e jour de la vie, tandis que l'autre guérissait totalement à l'âge d'1 mois ; en raison de leur évolution et bien que les recherches immunologiques n'aient pas été faites, nous avons considéré ces deux observations comme des Neutropénies néo-natales transitoires et nous les avons donc éliminées de cette étude.

- Mis à part RASKA (27) qui signale une cataracte congénitale bilatérale, aucun des auteurs ne signale de malformations squelettiques ou viscérales, comme il en existe, par exemple, dans les thrombocytopénies hypoplastiques néo-natales.

Cette absence de malformation nous prive d'un argument important en faveur du caractère congénital de l'hémopathie. Cependant la plupart des auteurs admettent ce caractère congénital, en raison de la précocité des premières manifestations infectieuses et du caractère idiopathique de la neutropénie.

En fait, ce postulat mérite discussion, car dans plus de 50 % des observations le diagnostic hématologique n'est porté que plusieurs mois après les premières manifestations infectieuses. Dans les deux premiers cas de ZUELZER (Obs. 22 et 26), le premier épisode infectieux a été précoce, mais transitoire, suivi d'une longue période de latence clinique et le diagnostic

hématologique n'a été porté que 6 à 15 mois plus tard ; il est permis de se demander, dans ces 2 cas, si le premier épisode infectieux n'était pas une infection intercurrente banale et si le début réel de la neutropénie n'a pas été beaucoup plus tardif.

Le caractère congénital de la neutropénie est par contre certain dans l'observation d'OLBING (21), car la neutropénie a été découverte le jour de la naissance de l'enfant, a l'occasion d'apnées et de convulsions, tandis que les premières infections cutanées n'apparaissent que le 4e jour.

ε- La découverte de cas familiaux de neutropénies hypoplastiques pose le problème de l'origine génétique de l'affection.

1/ C'est en 1956 que KOSTMANN individualise l' "Agranulocytose infantile héréditaire" en se fondant sur 10 cas recueillis dans 7 familles habitant un même district du Nord de la Suède et ayant un ancêtre commun.

Le premier cas de neutropénie hypoplastique observé par KOSTMANN est l'enfant A_9 (Obs. 4, tableau III), né de parents consanguins ; la fratrie de cet enfant comprenant 8 autres frères et soeurs et quatre de ceux-ci étaient morts entre le 26e et le 32e jour de la vie, dont trois (A_1, A_3, A_5 : Tableau V) après avoir présenté des infections cutanées, mais sans avoir eu d'examen hématologique.

En s'appuyant sur ces observations, KOSTMANN décide de considérer comme atteint de la même affection que l'enfant A_9 "tout enfant décédé durant l'enfance d'infections cutanées et de septicémies, avec sans confirmation hématologique, où tout enfant encore vivant, mais qui présente les mêmes manifestations cliniques et les mêmes anomalies hématologiques". Puis, au cours d'une enquête qui a duré vingt ans et qui a porté sur plusieurs générations, l'auteur dresse un arbre généalogique à partir des ancêtres communs de la famille A et découvre, parmi les descendants, 6 autres familles (C, D, E, F, T et L) dans chacune desquelles un enfant répond à la définition précédente ;

- Dans les familles D et F, les parents sont consanguins :

. L'enfant D_1 (Obs. n° 5, Tableau III), dont la fratrie comporte deux autres enfants bien portants, est décédé à l'âge de 3 mois d'une agranulocytose confirmée hématologiquement.

. L'enfant F_2 (tableau V), dont la fratrie comporte 1 autre enfant bien portant, est décédé à l'âge d'1 mois de furonculose, mais sans avoir eu d'examen hématologique.

- Dans les 4 autres familles, les parents ne sont pas consanguins, mais la mère est issue du même ancêtre commun que les parents de la famille A :

. L'enfant C_1 (Tableau V) est mort à 18 jours d'un phlegmon perinéo-scrotal, sans examen hématologique ; il n'avait pas de frères et soeurs.

. L'enfant E_1 (Tableau V) est mort à l'âge de 30 jours de furonculose, sans examen hématologique non plus. Il avait 3 frères et soeurs bien portants.

. L'enfant T_9 (Obs. 6 Tableau III) est mort à l'âge de 2 mois d'une agranulocytose confirmée par les examens hématologiques ; sa fratrie comportait 3 autres enfants décédés en bas âge sans diagnostic précis et 5 autres enfants bien portants.

. L'enfant L_1 (Obs. 13, Tableau IV), suivi par KOSTMANN a présenté une granulopénie occasionnelle avec infections cutanées et respiratoires ; il est vivant à l'âge de 4 ans avec un nombre de polynucléaires neutrophiles normal, une moëlle riche, mais un arrêt de maturation au stade myélocytaire.

Au total : Sur ces 10 enfants appartenant à 7 familles ayant un même ancêtre commun, 4 enfants (A_9, D_1, T_9 et L_1) ont présenté une agranulocytose ou une neutropénie hypoplastique confirmée par les examens hématologiques.

Les 6 autres enfants (A_1, A_3, A_5, C_1, E_1, et F_2) sont morts en bas âge d'infections cutanées, sans avoir eu d'examen hématologique et n'ont été retrouvés qu'à l'anamnèse.

Au terme de cette étude, KOSTMANN et BOOK (J.A.) concluent à la transmission génétique de l'affection suivant le mode récessif autosomique, et proposent de lui donner le nom d' "Agranulocytose infantile héréditaire".

Ainsi le concept d'Agranulocytose infantile héréditaire ne repose actuellement que sur 4 observations hématologique et sur une analyse génétique très poussée. Il est probable que de nouvelles observations viendront confirmer ultérieurement l'authenticité de cette hémopathie. En 1961, AARSKOG à fait état d'une communication personnelle de KOSTMANN, dans laquelle cet auteur lui signale 3 nouveaux cas survenus dans les mêmes familles, mais ces nouvelles observations n'ont pas encore été publiées, à notre connaissance.

Par ailleurs KOSTMANN signale 4 autres observations :

- L'enfant K_2 (Obs. 12, Tableau IV) dont la mère a la même ancêtre commun que les 7 familles précédentes ; cet enfant atteint de stidor congénital présente une neutropénie persistante à l'âge de 4 ans, mais n'a jamais eu d'infections cutanées et, pour cette raison, KOSTMANN l'exclut de son analyse génétique ; un frère de cet enfant est décédé de "granulocytopénie périodique".

- Dans 2 autres familles R et O, dont les parents consanguins habitent le même district, mais n'ont aucun rapport génétique entre eux ou avec les parents des familles précédentes, KOSTMANN signale 3 cas :

. L'enfant O_3, (Tableau V) dont 3 frères et soeurs sont bien portants, qui est mort, à l'âge d'1 mois, de furonculose, mais sans examen hématologique,

. L'enfant R_4 (Obs. 11, Tableau IV), décédé à 3 mois de neutropénie hypoplastique, après avoir été suivi par l'auteur ; dans sa fratrie, l'enfant R_1 (tableau V) est mort à 1 mois et demi de furonculose et de thrombo-phlébite crurale, deux autres enfants sont bien portants.

2/ Les observations d'ANDREWS (13 et 14) concernent deux frère et soeur qui sont morts respectivement à 4 et 5 mois, après avoir présenté les mêmes signes cliniques et hématologiques. Leurs parents n'étaient pas consanguins et, de même que les 5 autres enfants de cette fratrie, ne présentaient aucune anomalie hématologique.

3/ Dans l'observation de RASKA (27), la fratrie comportait 3 autres enfants : un frère, âgé de 8 ans, bien portant

Un frère mort à l'âge de 5 semaines de furonculose et de staphylococcémie, sans examen hématologique.

Une soeur morte à 4 mois de staphylococcémie dans un tableau clinique et hématologique d'agranulocytose confirmée par l'autopsie, mais les éléments de cette observation n'ont pas été publiés.

4/ Deux autres observations méritent également une mention :

- Celle de GILLIVRAY (20) ou le frère aîné de l'enfant est mort à 3 mois d'une broncho-pneumonie.

- Celle d'AARSKOG (17) où la soeur aînée de l'enfant est décédée de méningite.

Ces 2 fratries ne comportaient pas d'autres enfants.

5/ Dans les 22 autres observations, l'étude des fratries n'a montré aucune anomalie.

6/ Les examens hématologiques des parents et des ascendants se sont toujours révélées normaux lorsqu'ils ont été pratiqués, et mis à part les 3 cas de KOSTMANN, il n'a jamais été retrouvé de consanguinité entre les parents.

En résumé : Si l'on met à part les 3 observations de KOSTMANN, sur 27 observations de neutropénies hypoplastiques néo-natales, l'étude des fratries montre que l'on peut incriminer l'origine génétique, en raison du caractère familial, dans les 2 observations d'ANDREW (obs. 13 et 14), la suspecter sérieusement dans l'observation de RASKA (Obs. 27), l'évoquer avec beaucoup de réserves dans 2 autres observations (Obs. 20 et 17).

Quant aux 22 observations restantes, il ne semble pas, malgré leur similitude clinique et hématologique avec les observations précédentes, que l'on puisse les considérer actuellement comme des cas sporadiques d'une affection génétique.

Il n'est cependant pas possible d'exclure formellement une origine génétique pour deux raisons :

D'une part, nous ne savons pas si les enquêtes familiales ont été suffisamment approfondies.

D'autre part, il est impossible d'évaluer de façon précise l'importance des fratries intéressées ; en effet, dans 12 observations le nombre des frères et soeurs n'est pas mentionné, dans 4 observations (Obs. 3, 7, 18, 28) il existe un ou deux autres enfants bien portants, dans 5 observations (Obs. 11, 15, 16, 21) il n'y avait pas de fratrie, enfin dans l'observation de HEDENBERG (Obs. 12), il existait 5 autres enfants bien portants et un enfant décédé dans des circonstances non précisées.

c) Etude clinique.

- Début apparent de la maladie :

Le début clinique est très précoce ; dans 20 observations, les premières infections apparaissent au cours de la semaine qui sont la naissance.

Ces premières infections sont habituellement cutanées ou ombilicales (65 % environ), plus rarement des infections pulmonaires (20 %) ou des otites (10 %).

Leur aspect est souvent banal au début, mais leur évolution est capricieuse ; elles sont volontiers tenaces, résistantes au traitement local et général, pour parfois disparaître spontanément. Mais en règle elles récidivent rapidement, isolées ou associées à de nouvelles localisations infectieuses.

- Analyse des manifestations cliniques

1/ Les infections cutanées : elles sont pratiquement constantes, retrouvées dans plus de 90 % des cas. Souvent révélatrices, elles n'apparaissent parfois qu'après un certain délai d'évolution. Ce sont des éléments pustuleux, étiquetés souvent furoncles, anthrax, abcès ou pyodermites, mais qui présentent un certain nombre de caractères particuliers : leur couleur violacée,

leur induration mal limitée, leur localisation préférentielle au niveau du cuir chevelu et au pourtour des orifices naturels, notamment dans la région périnéo-scrotale, leur caractère peu inflammatoire, sans oedème, sans adénopathies satellites, sauf exceptionnellement quelques petits ganglions durs, enfin leur évolution traînante, sans suppuration franche, sans tendance à la collection ; les tentatives d'incision ne retirent qu'une sérosité plus ou moins sanglante dans laquelle on retrouve de nombreux lymphocytes, mais jamais de polynucléaires. Le germe en cause est habituellement un staphylocoque. Leur évolution est traînante et récidivante malgré les antibiotiques ; l'apparition de placards où d'ulcérations nécrotiques à un stade pré-terminal est signalée dans quatre observations (Obs. 5, 15, 20, 29).

2/ Les infections pulmonaires : elles sont fréquentes, retrouvées dans plus de 60 % des neutropénies. Elles se sont présentées sous l'aspect d'un ou de plusieurs foyers du type condensation pneumonique, d'évolution torpide, mais sévère, peu sensibles aux antibiotiques, n'évoluant jamais radiologiquement vers l'abcédation.

Par contre, l'atteinte pleurale primitive ou secondaire a un foyer parenchymateux n'est signalée dans aucune observation.

3/ Les infections O.R.L. : Elles sont également très fréquentes (60 %). Ce sont souvent des rhinites banales, mais également des otites, parfois révélatrices, habituellement bilatérales, graves car se compliquant de mastoïdites qui obligent au recours chirurgical. Les prélèvements montrent ici également l'absence de polynucléaires. Les stomatites sont exceptionnelles. Jamais on n'observe d'angines ulcéro-nécrotiques si fréquentes au cours de la maladie de SCHULTZ.

4/ Les autres manifestations cliniques : Elles sont beaucoup plus rares.

Une hépato-splénomégalie modérée est signalée dans trois observations (8, 9, 18) ; la splénectomie faîte chez le premier enfant de KNIKER et PANOS n'a montré qu'une rate congestive et n'a eu aucun effet sur l'évolution de la neutropénie.

Dans 3 autres cas, on note un ictère de type rétentionnel avec ou sans hépatomégalie (17, 20, 29), mais dont l'apparition a toujours été contemporaine de la phase terminale.

Par ailleurs, il faut signaler l'absence de troubles digestifs (diarrhée exceptionnelle) et de manifestations neurologiques, notamment de méningite.

Telles sont les principales manifestations cliniques, largement dominées par les infections cutanées, pulmonaires et O.R.L., auxquelles s'ajoutent, a un stade plus ou moins précoce de l'évolution, une fièvre au long cours et une altération de l'état général. Leur groupement réalise des tableaux cliniques variables suivant les cas et le stade évolutif.

d) Etude Hématologique.

Les données hématologiques restent l'élément essentiel du diagnostic, mais malheureusement dans certaines publications elles sont imprécises ou fragmentaires.

- Le sang périphérique :

- Le nombre des hématies, non mentionné dans un tiers des observations, est habituellement normal. Une anémie normochrome où hypochrome est cependant signalée dans quelques cas (1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 29) ; cette anémie est modérée, rarement inférieure à 2.500.000 hématies/mm3, transitoire, facilement corrigée par quelques transfusions sanguines ;

- Le nombre de leucocytes est variable d'un cas à l'autre, et, chez le même enfant, au cours de l'évolution. Ses fluctuations sont dues aux variations du nombre de lymphocytes et de monocytes. Schématiquement, il est possible de distinguer 2 groupes :

. Dans le 1er groupe, le plus important, des périodes de leucocytose normale alternent avec des poussées d'hyperleucocytose pouvant dépasser 20.000 leucocytes/mm3 et même atteindre 30.000 (A rskog, 17) et des phases de leucopénie modérée, jamais inférieure à 3.000 éléments/mm3.

. Dans le 2e groupe (2, 5, 10, 15, 26), il existe tout au long de l'évolution une leucopénie permanente, parfois très sévère, comme dans l'observation D_1 de KOSTMANN (5) ou le nombre des leucocytes varie entre 800 et 1.800/mm3.

- L'anomalie essentielle est une neutropénie sévère et permanente. Dans quelques observations, nous n'avons que le taux relatif des neutrophiles ou même seulement la mention "Neutropénie sévère". Dans plus de 80 % des cas, nous disposons du nombre absolu des polynucléaires neutrophiles et souvent de ses variations au cours de l'évolution.

Ce nombre de P.N. est habituellement très bas, inférieur à 500 ou même a 100 éléments/mm3, et il varie généralement peu au cours de l'évolution ; cependant, dans quelques observations (6, 7, 14, 20, 22) le nombre des P.N. peut atteindre transitoirement un chiffre voisin de la normale, mais il baisse rapidement et la disparition presque totale des neutrophiles dans le sang périphérique est de règle.

Seule l'observation T_9 de KASTMANN (6) se caractérise par une neutropénie relativement modérée, variant entre 720 et 1 400 éléments par mm3.

- Le taux des polynucléaires éosinophiles est précisé dans 65 % des observations. Il est soit normal, soit plus souvent élevé en valeurs relative et absolue. Souvent variable au cours de l'évolution, il peut dépasser 1.000 ou 1 500 éléments/mm3 (11, 20, 29) et atteint même 3.500 éléments/mm3 dans l'une des observations de GILLIVRAY (19).

A l'inverse, dans le cas D_1 de KOSTMANN (5), les éosinophiles sont totalement absents, et il faudrait parler ici d'agranulocytose.

- Le nombre des lymphocytes est normal ; leur taux relatif est habituellement élevé, dépassant 90 %, mais en aucun cas on ne peut parler d'hyperlymphocytose.

- Le nombre des monocytes est variable, mais des poussées de monocytose relative et absolue sont fréquentes (12, 13, 17, 18, 19, 20) ; le nombre de monocytes, souvent supérieur à 5.000 éléments/mm3, peut parfois atteindre 10.000/mm3 (17,29).

Cette monocytose compensatrice n'a d'ailleurs rien de spécifique et est observée dans tous les syndromes agranulocytaires et alymphocytaires.

- Le nombre de plaquettes est normal, exceptionnellement élevé (5 et 19).

B - La moëlle.

Les données du médulogramme sont souvent fragmentaires et il est rare que l'examen ait été répété.

- La cellularité totale de la moëlle est normale où plus souvent élevée ; elle n'est diminuée que dans 4 observations (obs. 5, 6, 12, 17) : ces quatre enfants sont décédés.

- La lignée rouge n'est mentionnée que dans 65 % des observations ; elle est toujours normale.

- Les modifications de la lignée myélocytaire peuvent revêtir deux aspects :

. Soit diminution de tous les précurseurs des neutrophiles (40 % des cas)

. Soit arrêt de maturation de la série neutrocytaire à un stade plus ou moins précoce :

soit au stade promyélocytaire (obs. 4, 15, 27)
soit au stade myélocytaire (obs. 8, 9, 12, 21, 29)
soit au stade métamyélocytaire (obs. 22, 23, 24, 25,

- KOSTMANN a également insisté sur l'existence d'atypies cellulaires : le noyau des myélocytes et des promyélocytes neutrophiles peut être profondément déformé, évoquant alors une cellule leucosique. Ces atypies cellulaires n'ont pas été signalées par d'autres auteurs et tous les protocoles anatomo-pathologiques insistent sur l'absence d'infiltration leucémique des organes hématopoïétiques.

- Les éléments de la série eosinophile sont en nombre normal (60 % des cas) où élevé.

- Les taux des lymphocytes et des monocytes sont également normaux ou bien élevé, compte tenu de l'âge de l'enfant.

- Une réaction plasmocytaire est signalée dans 4 observations. La lignée mégacaryocytaire est normale.

Enfin une réaction réticulaire modérée a été observée dans 4 observations.

γ - Etude immuno-hématologique

La recherche d'anticorps leucocytaires a été faite dans 7 cas (Obs 10, 12, 25, 17, 21, 27, 29) et a toujours été négative.

δ - Etudes des protéines sériques.

L'électrophorèse a montré dans 70 % des cas une augmentation des γ-globulines ; dans les autres observations, le taux des γ globulines était normal.

L'immuno-électrophorèse n'a pu être faite que dans 3 observations (Obs. 27, 29 et 30) et s'est révélée normale ; en particulier, il n'existait pas de diminution des β_2 A et β_2 M globulines.

e) Evolution :

Trois modes évolutifs sont possibles.

α - L'évolution mortelle est la plus fréquente, constatée dans plus de 65 % des cas.

- Elle se fait rarement d'un seul tenant : les premières infections résistent au traitement, s'aggravent, de nouvelles localisations infectieuses apparaissent et la mort survient avant l'âge de 2 mois (6 et 15).

- Elle se fait habituellement par poussées : les antibiotiques viennent à bout des premières infections, mais de nouvelles localisations infectieuses se succèdent, entrecoupées de rémissions uniquement cliniques plus ou moins prolongées, puis l'état de l'enfant s'aggrave, une adynamie et une fièvre permanentes s'installent, tandis que les infections s'étendent malgré le traitement. La mort survient dans un tableau dominé, soit par la cachexie et la dénutrition, soit par des infections cutanées nécrosantes ou par des infections respiratoires, soit par une septicémie.

La mort survient le plus souvent avant l'âge d'1 an, parfois entre 1 an et 2 ans (5 observations). Aucun décès n'est signalé après deux ans.

- L'évolution prolongée est observée dans 20 % des cas.

Rien ne permet, lors des premières poussées infectieuses, de différencier ces formes prolongées des formes mortelles. Mais, après plusieurs semaines ou mois d'évolution, les infections s'espacent, puis disparaissent complètement malgré la persistance de la neutropénie et des anomalies médullaires. Le recul, au moment de la publication, est de l'ordre de 2 à 5 ans, mais atteint 12 ans chez l'enfant suivi par VALHQUIST-ANJOU (3).

- La guérison clinique et hématologique n'est observée que dans 15 % des cas, soit 4 observations.

Deux de ces observations (22 et 23), rapportées par ZHELZER, sont celles pour lesquelles nous avons mis en doute le caractère congénital de la neutropénie, en raison de la brièveté du premier épisode infectieux, de la longue rémission clinique qui l'a suivi et du caractère tardif du diagnostic hématologique.

La troisième observation (24), également rapportée par ZHELZER, concerne un enfant qui a présenté des infections respiratoires répétées depuis la naissance, mais qui n'a jamais eu d'infections cutanées.

Quant à la 4e observation (1) rapportée par HOTZ, les éléments cliniques et hématologiques en sont très succints.

Nous ne possédons d'ailleurs que peu de détails sur ces quatre observations.

f) Anatomie pathologique.

L'examen autopsique a été pratiqué dans plus de 80 % des cas mortels.

Les organes hématopoïétiques sont le siège d'une surcharge ferrique, que certaines expliquent par des micro-hémorragies ; le foie est modérement hypertrophié de façon globale, mais est normal ` histologiquement.

La rate est normale, avec parfois une discrète fibrose et souvent de très nombreux plasmocytes.

Les ganglions mésentériques sont normaux ou légèrement hypertrophiés avec de nombreux plasmocytes dans la médullaire et une surcharge en hémosidérine.

Le pancréas est toujours normal.

Le thymus n'a été examiné que 4 fois (obs. 4, 6, 28, 29) et s'est révélé atrophié, mais histologiquement normal avec présence de nombreux corpuscules de Hassal.

Les poumons sont le siège de microabcès, ou parfois d'abcès macroscopiques, avec infiltration histio-lympho-monocytaire. Une petite réaction péricardique est notée dans quatre observations. Enfin tous les auteurs soulignent l'absence d'infiltration leucosique.

***

TABLEAU V.

FAMILLE	SEXE	DATE DU DEBUT CLINIQUE	DIAGNOSTIC POSE	EVOLUTION
A_1	M	15e jour	Pemphigus	MORT à 1 mois
A_3	F	15e jour	FURONCLES	DC au 28e jour
A_5	M	15e jour	Pemphigus, furoncles Abcès	DC au 32e jour
C_1	M	Néo-natal	Phlegmon pernéo-scrotal	DC au 18e jour
E_1	F	14e jour	FURONCLES, TOUX	DC au 30e jour
F_2	F	Néo-natal	Faiblesse congénitale Furoncles multiples	DC au 36e jour
O_3	F	14e jour	FURONCLES	DC au 33e jour
R_1	M	Néo-natal	Thrombo-phlébite crurale bilatérale avec furoncles des M. inf.	DC au 49e jour

Cas de KOSTMANN, non confirmés hématologiquement.

N°	AUTEURS Date de PUBLICATION	SEXE	ANTECEDENTS PERSONNELS ET FAMILIAUX	CLINIQUE — DEBUT — AGE	CLINIQUE — DEBUT — 1er SIGNE	CLINIQUE — INFECTIONS CUTANEES	CLINIQUE — INFECTIONS PULMONAIRES	CLINIQUE — INFECTIONS O.R.L.	DATE du D.G. HEMATOLOGIQUE	HEMOGRAMME — LEUCOCYTES	HEMOGRAMME — P.N. par mm3	HEMOGRAMME — P.E. %	HEMOGRAMME — LYMP %	HEMOGRAMME — MONO %	MEDULLOGRAMME — MYELOBLASTES	MEDULLOGRAMME — PROMYELO.	MEDULLOGRAMME — MYELO. METAMY. N E	MEDULLOGRAMME — MYELO. METAMY. N E	MEDULLOGRAMME — P N P E	MEDULLOGRAMME — LYMPHO.	MEDULLOGRAMME — MONO.	EVOLUTION
1	HOTZ 1941.	M		15 jours	INF. CUT.	+			5 mois	↓	↓	N	↓	N	ARRET DE MATURATION				↓ ↑		N	Guérison totale à 1 an et demi.
2	FANCONI 1948. VRTILEK 1952.	F	R A S	15 jours	INF. RESP.		+	+	15 jours	2. 8 3.	850 600		57 65	5, 5 12	3, 8 1		17 54	4 2	38 5	7, 6 2	1 2	Morte à 5 ans de Panmyélophtisie.
3	VALHQUIST ANJOU 1952.	M	SULFAMIDES	21 jours	INF. CUT.	+		+	3 mois						ARRET DE MATURATION				↓	N		N	Vivant à 12 ans, avec neutropénie persistante.
4	A9	F	SULFAMIDES	21 jours	INF. PUL.	+	+	+	2 mois	6. 11.	100 700	0 6	N	N	ARRET DE MATURATION au stade de PROMYELOCYT.				↓ ↑			Morte à 5 mois et 22 jours.
5	KOSTMANN-D1 1956	F		21 jours	INF. CUT.	+	+	+	3 mois	0, 8 18	0	0	35 96		MOELLE PAUVRE à l'autopsie avec prédominance d'éléments rouges.							Morte à 3 mois.
6	T9	F		5 jours	INF. CUT.	+		+	14 jours	8. 1 10. 8	1400 720	0	55 80	20 16	MOELLE PAUVRE REPARTITION MORALE							Morte à 1 mois et demi.
7	MAC LEAN 1957	F	CHLORAM-PHENICOL	3 jours	INF CUT.	+	+	+	23 mois	7. 4 11.	0 3500	30	50	8 44	0, 3	7 11, 5	2 2 3 7	2 11	6 11	0, 5	0, 5 2	30 44	12 20	Vivant à 4 ans avec neutropénie persistante.
8	KNIKER	M		Néo-natal	INF. CUT. et RESP.	+	+		7 mois		NEUTROPENIE SEVERE				ARRET de MATURATION au STADE MYELOCYTAIRE avec DEVIATION à GAUCHE de la FORMULE.					↑			Morte à 8 mois après splenectomie.
9	PANOS 1957	M		Néo-Natal	INF. CUT. et RESP.	+	+		30 mois											↑			Morte à date non précisée.
10	LHUBI SPEER 1957	M		14 jours	INF. CUT.	+	+		3 mois 1/2	4 2. 4	0	↑	↑	↑	ARRET DE MATURATION				1, 5	N	N	N	Morte à 7 mois.
11	HENRY 1957	M	SULFAMIDES	11 jours	OTITE	+		+	15 jours	7	0	23	68	6			0 N	0	0	N			Morte à 7 mois et demi.
12	HEDENBERG 1959	F		6 jours	OTITE	+	+	+	1 mois	7 17.	70 170			1. 5.	ARRET DE MATURATION AU STADE MYELOCYTAIRES CELLULES ATYPIQUES				0, 5		↑		Morte à 7 mois et demi.
13	ANDREW CLELLAN	F	ISSUS DE MEMES PARENTS	7 jours	INF. CUT.	+	+	+		20. 9.	0 400	0 7	48 78	2. 40	PAS de PN ni de précurseurs les 50 % des éléments se répartissent entre lignée rouge, monocyte et P. E.						50	N	Morte à 5 mois et demi.
14	SCOTT 1960	M		3 jours.	INF. CUT.	+	+	+		11 20	0 1 600	4 10	64 80	12 19	5, 5	1, 6	2 3	0	5, 5	0 8, 6	53	1, 2	Morte à 4 mois.
15	RAMENGHI ANTONUCCI 1960	M		7 jours	INF. CUT.	+	+		15 jours	3. 2 1. 4	14 64	7	72 75	13 16	32, 6	2, 8	2, 8	0, 8	0 2 3, 2	0 2 6	26	6	Mort à 1 mois.
16	PAGE 1962	M		4 jours	INF.					10.	20			30	ABSENCE TOTALE DES PRECURSEURS DES P. N.				0				Mort à 8 mois.
17	AARSKOG 1962	F		7 jours	INF. CUT	+	+		2 mois	11. 30.	60 600	3 6	5, 5 15	50		8	0 3	0	1, 6	0 5, 2	44	26	Mort à 4 mois.
18	GILLIVRAY DACIE HENRY	F		8 j.	INF. CUT.	+	+	+	5 mois	5 20.	0 420	4 34	38 84	7 44	4	2	1 4	0	3	0, 3	13	30	13	Mort à 2 ans.
19	SACKER TIZARD	F	STREPTO-MYCINE.	14 j.	OTITE	+		+	16 jours	3. 8.	0 100	8 44	41 88	1 31	6	3	0 4	0	8	0	18	48		Mort à 9 mois et demi.
20	1964	M		7 j.	INF CUT.	+		+	1 mois et demi	3. 12.	0 2. 100 1 fois	0 14	54 92	2 24	3		↓ 2	↓		0		65	10	Morte à 13 mois.
21	OLBING 1964	F	APNEES et CONVULSION A LA NAIS-SANCE	1 j.	INF. CUT. au 4e jour	+	+	+	1 jour	3. 6 8. 2	60 80	5	24 58	35 68	0 4	1 1, 9	1 13	0 5	0 8	0 24	5 56	27 15	3 15	Morte à 2 ans
22	ZUELZER	F		NEO-NATAL	INF.	+	+		15 mois	4 10	100 2, 000 1 fois		↑	1 10	4	17	12 5		28 5	1	↑	10	↑	GUERISON TOTALE
23		M			INF. CUT	+		+	6 mois et demi	2, 5 8	0 400		↑	6 31	2 4	5 8	7 5 25		17 27 5	0, 2	↑	30	↑	Clinique et Hémato.
24	BAJOGHLI	M			INF. PUL.		+		6 mois	3 8	0 500		↑	2 13	2	7	14 5		16 5	1	↑	28	↑	avant la fin de la 3e année.
25		M	SULFAMIDES CHLORAM-PHENICOL		INF. PUL	+	+	+	10 mois	3 8	100 200		↑	10 25	2	17 11	0 10 10		10 10 25	1 2	↑	20 40	↑	Vivant à 5 ans avec neutropénie persistante.
26		F			INF CUT.	+			12 mois	2, 1 3	400 600		↑	5 10	3	5	0 5		10 5	3	↑	54	↑	Vivant à 2 ans avec neutropénie persistante.
27	RASKA Von B. 1964	F	1 frère décédé de Staphylococémie 1 soeur décédée d'agranulocytose.	NEO-Natal	INF CUT.	+	+	+	2 mois	7. 6	0 % 5 %	0 4	10 75	60 25	ARRET DE MATURATION au stade promyélocytaire avec absence presque complète de P. N.								Vivant à 3 ans, avec furoncles parfois neutropénie persistante.
28	LANG CUTTING 1965	M		5 j.	INF. CUT.	+	+		14 mois	7. 6 8. 4	150	14	37	46	21	6	12		9	0 2 14	57	2, 5	Vivant à 4 ans et 6 mois avec neutropénie persistante.
29	OBS. PERSON-NELLE 1966	F	RAS	7 j.	INF. CUT.	+		+	2 mois	2. 16.	0 800	0 20 %	23 92	2 74	2 4	4 3	17 0 6 3		1 0 4	0	6 5	21 20	18 6	Morte à 4 mois.
30	KRILL (C. E.)	F	Mère traitée par le Chlorothiazide 13e j pendant grossesse		INF. CUT.	+	+		1 mois	7. 3 2. 4	0 0	0 10	37 61	0 14	3, 8	5, 9	0 9		0	0	9	44	2, 1	Mort à 1 mois et demi.

B - LES NEUTROPENIES HYPOPLASTIQUES IDIOPATHIQUES DU NOURRISSON

Ces neutropénies du nourrisson diffèrent des formes néo-natales par leur début clinique plus tardif entre 1 mois et 2 mois, par leurs manifestations infectieuses plus bénignes et par leur évolution habituellement favorable.

Les éléments essentiels des 20 observations que nous avons rassemblées, parmi lesquelles les 3 cas R_4, K_2 et L_1 de KOSTMANN, sont résumés dans le tableau IV.

a) Répartition selon le sexe.

Il n'existe pas de différence significative dans la répartition : l'affection atteint 11 garçons pour 9 filles.

b) Discussion étiologique.

Les multiples dénominations sous lesquelles ces observations sont publiées et les nombreuses hypothèses pathogéniques proposées par leurs auteurs montrent que le problème étiologique est loin d'être résolu.

Bien que dans l'ensemble ces observations soient peu détaillées, un certain nombre de remarques peuvent être faites :

1 - Dans un peu plus de 50 % des cas, la neutropénie paraît totalement idiopathique ; aucun facteur toxique ou infectieux, aucun élément familial n'est signalé.

2 - Dans un peu moins de 50 % des cas, l'enfant a été traité lors du 1er épisode par un ou plusieurs médicaments dont l'action leuco-neutropéniante est possible tels que Sulfamides, Pyramidon, Streptomycine, Salicylés.

Le cas IV de VRTILEK (7) est particulièrement intéressant, car la formule sanguine de l'enfant était normale peu de temps avant l'administration du pyramidon et des Sulfamides ; la neutropénie a guéri totalement au bout d'1 an d'évolution et son origine toxique paraît donc très probable.

Par contre, dans les autres observations, on ne possède aucun renseignement sur l'état de la formule sanguine avant l'administration de ces médicaments.

3 - La notion d'une infection virale contemporaine de l'installation de la neutropénie n'est retrouvée que dans la première observation de VALHQUIST et ANJOU (8) : la neutropénie a été découverte au cours d'un exanthème subit, a persisté 10 mois sous la moindre manifestation clinique, puis a guéri complètement.

4 - L'hypothèse de l'intervention d'un facteur génétique dans ces neutropénies du nourrisson ne repose que sur les 3 dernières observations de KOSTMANN (11, 12, 13) :

- L'enfant L_1, vivant à 5 ans avec une neutropénie persistante, appartient génétiquement au groupe des 7 familles issues d'un même ancêtre ; il est donc considéré par KOSTMANN comme un cas d'agranulocytose infantile héréditaire.

- L'enfant K_2 appartient également à ce groupe de familles, mais n'ayant jamais présenté d'infections cutanées, il a été éliminé par l'auteur.

- L'enfant R_4 est décédé à 3 mois de neutropénie hypoplastique, mais ses parents, bien que consanguins, n'ont aucun rapport génétique avec les familles précédentes.

Dans les 17 autres neutropénies du nourrisson, on ne retrouve aucun caractère familial ; les parents ne sont pas consanguins et l'étude des fratries ne montre aucune anomalie.

5 - Enfin aucun des enfants atteints de neutropénie ne présente de malformations congénitales apparentes.

c) Etude clinique.

- Début apparent et date du diagnostic

Les premières infections revêtent un aspect variable ; il peut s'agir d'infections cutanées banales, d'infections O.R.L. ou d'infections pul-

monaires, avec une fréquence à peu près identique pour chacune de ces localisations. Le diagnostic hématologique est porté très rapidement dans plus de la moitié des cas, très souvent au cours des premières infections, sinan dans un délai d'un mois environ. Dans 4 observations cependant, le premier examen hématologique n'est fait que 5 à 7 mois après l'épisode infectieux initial.

- Analogie des manifestations cliniques.

- Les infections O.R.L. sont les plus fréquentes, retrouvées dans 60 % des cas ; ce sont habituellement des rhinites, des otites, des pharyngites, des angines ou des amygdalites.

Leur évolution est habituellement bénigne ; on n'observe jamais de mastoïdite, ni d'angine ulcéro-nécrotique. Seuls SALOMONSEN (2) et GILLIVRAY (17) ont observé de petites ulcérations buccales sans gravité.

- Les infections respiratoires sont presqu'aussi fréquentes (55 - 60 %). Ce sont des infections bronchiques ou pulmonaires banales, volontiers récidivantes, mais sans gravité véritable.

- Les infections cutanées sont un peu moins fréquentes (50 %).

Qu'il s'agisse de furoncles, d'impetigo ou d'abcès, leur évolution est toujours bénigne, leur récidive exceptionnelle, et ces infections cutanées ne rappellent en rien celles des neutropénies néo-natales.

- Mis à part un cas de méningite observé par IBRAHIM (20), on ne signale pas d'autres localisations infectieuses.

L'intensité et fréquence de ces infections sont très variables selon les observations ; les infections évoluent en règle par poussées, séparées par des périodes de rémission clinique totale de plusieurs semaines ou plusieurs mois pendant lesquelles persiste la neutropénie.

Dans quelques cas, la première infection reste isolée et seules les anomalies hématologiques témoignent de la prolongation de l'affection.

Signalons enfin l'enfant K_2 de KOSTMANN, dont la neutropénie n'a eu aucune traduction clinique.

- Le reste de l'examen clinique est habituellement normal ; l'état général de l'enfant reste bien conservé ; quelques adénomégalies et une hépato-splénomégalie passagères sont signalées dans 25 % des observations.

d) Etude hématologique.

L'hémogramme et le médullogramme montrent des anomalies pratiquement identiques à celles des neutropénies néo-natales.

a) L'hémogramme

Le nombre des hématies est diminué dans 30 % environ des observations ; cette anémie normochrome est toujours modérée, jamais inférieure à 3 millions de G.R./mm3 ;

Le nombre de leucocytes est normal où passagèrement élevé dans 75 % des cas. La leucopénie, lorsqu'elle existe (4, 8, 9, 14, 17), est transitoire.

La neutropénie est souvent moins marquée que dans les formes néo-natales ; habituellement inférieure à 1.000 éléments par mm3, le nombre des neutrophiles peut se normaliser pendant quelques jours, puis rediminuer ensuite. Dans quelques cas, les polynucléaires neutrophiles disparaissent complètement du sang périphérique (6, 9, 17).

Le taux des eosinophiles est en général normal, de l'ordre de 1 à 2 % ; mais il atteint 10 % dans 4 observations (obs. 8, 9, 15, 16). La disparition transitoire des éosinophiles dans le sang périphérique n'a été observée que 3 fois (8, 9, 17).

Le taux relatif des lymphocytes peut atteindre 90 à 95 % dans certains cas. Mais leur taux absolu est habituellement normal ; l'hyperlymphocytose est exceptionnelle : 97 % de lymphocytes pour 10.350 leucocytes dans l'obs. 18. On n'observe jamais de lymphopénie.

Le nombre des monocytes est normal ; seul SALOMONSEN (obs. 2) signale un taux de monocytes atteignant 43 % pour 12.000 leucocytes. Les plaquettes sont normales.

b) Le médullogramme

- La richesse cellulaire de la moelle est soit normal, soit élevée (40 %) ; elle n'est jamais diminuée.

- La lignée rouge est normale dans 60 % des observations.

Cependant dans quelques cas, l'érythropoïèse semble diminuée, soit de façon globale, soit avec un arrêt de maturation dans les 3 observations de KOSTMANN (11, 12, 13).

- L'atteinte de la série neutrocytaire peut revêtir 2 aspects :

Dans la moitié des cas, diminution globale de tous les précurseurs des neutrophiles.

Dans l'autre moitié, arrêt de maturation a un stade plus ou moins tardif, mais souvent méta-myélocytaire (4, 5, 6, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19).

La lignée éosinophile est par contre normale, lorsqu'on en a les chiffres.

Il n'existe pas de modifications notables au niveau des lignées lymphocytaires, monocytaire, qui sont normales où modérément hyperplasiques. Le taux des cellules réticulaires est normal dans cinq observations (2, 8, 10, 15, 17), élevé dans deux autres observations (3 et 9).

e) Evolution :

Elle est habituellement favorable.

a - La guérison clinique et hématologique est obtenue dans 11 observations, soit 55 % des cas, après une durée d'évolution variant entre 5 mois et 3 ans, en moyenne d'un an.

b - L'évolution prolongée est également fréquente, observée dans 8 neutropénies, soit 40 % des cas ; les infections s'espacent, deviennent de plus en plus brèves et bénignes, puis disparaissent complètement. Mais les

contrôles hématologiques montrent la persistance de la neutropénie périphérique et médullaire. Le recul, au moment de la publication, est variable, de quelques mois seulement dans certaines observations (9, 15, 18, 20), de plusieurs années au contraire dans d'autres observations (12, 13, 14, 17).

c - L'évolution mortelle n'est observée que dans une seule observation : l'enfant R_4 de KOSTMANN (11) qui est mort à l'âge de 3 ans après une vive évolution émaillée d'infection O.R.L. et pulmonaires et surtout d'infections cutanées répétées, tenaces, parfois nécrosantes qui évoquent beaucoup plus le tableau clinique de la neutropénie néo-natale que celui de la neutropénie du nourrisson. L'autopsie a montré l'absence d'infiltrations leucosique ; le thymus n'a pas été examiné

- L'étude immuno-hématologique n'a jamais été faite dans ces observations qui sont anciennes.

- L'électrophorèse des protéïnes sériques s'est révélée normale lorsqu'elle a été pratiquée.

Il n'a jamais été fait d'immuno-électrophorèse.

oOo

N°	AUTEURS Date de Publication	SEXE	ANTECEDENTS	CLINIQUE					DATE du DG HEMATOLOGIQUE	HEMOGRAMME					MEDULOGRAMME								EVOLUTION
				DEBUT		INF CUT.	INF. PUL.	INF. O. R. L.		LEUCOCYTES	P. N. par mm2	P. E. %	LYMP. %	MONO. %	MYELOBLASTE	PROMYELOCYTE	MYELOC. N E	METAMYE NE	P N	P E	LYMPHO.	MONOCYTE	
				AGE	1er SIGNE																		
1	TÖBLER 1942	M	SULFAMIDES			+	+		11 mois	N	↙	N	N	↗					↙				Guérison totale 7 mois après
2	SALOMONSEN 1948	F	SULFAMIDES	9 mois et demi	INF ORL	+	+	+	10 mois et demi	6 12.	80 300	1 2	54 89	9 43	0, 5	5	15	4, 7	10, 5	2, 2	29, 5	2, 5	Guérison totale 2 ans après
3	STRÖM 1949	M	SULFAMIDES		INF RESP	+	+	+	15 mois		↙									N	N	N	Guérison totale 18 mois après
4	FANCONI : 1946	M	SULFAMIDES	1 an	INF				13 mois	6. 4 0, 4	210	1 2, 5	80	12	1, 4			13, 2 12, 6	1, 4 2, 2	3, 6 2, 8	29, 4 13, 6	4, 2 6, 4	Guérison totale à l'âge de 4 ans
5	VRTILEK 1952	F	PYRAMIDON pendant 3 mois	7 mois	INF ORL			+	7 mois	6, 7 5. 1	515 1220	1	70	6, 5 16	1, 8 4, 4		31, 4 21, 4	23 28	0, 4 1	1, 8 2, 8	11, 8 20, 6	0, 8 4, 6	Guérison totale à 11 mois, avec recul de 10 ans.
6	VRTILEK 1952	F		7 mois	INF				8 mois	14 6	0 500	N	N ↗	↗	3, 8 1, 6		18, 2	6, 4 10	0, 2 1, 4	26, 4	26, 4 47, 8	2, 8 2, 6	Guérison totale à 20 mois.
7	1952	F	PYRAMIDON SULFAMIDES	Imprécis	INF				7 mois	6, 6 4, 1	990 210	3 4, 5	70	10, 5 17	2, 8 1, 4		26, 7 43, 4	11, 4 13, 2	1, 4	5, 4 6, 4	20 18, 2	2, 8 2	Guérison totale à 1 an
8	VALHQUIST 1952	F	R A S	8 mois et demi	EXANTHEME SUBIT			+	8 mois et demi.	3 6. 5	900 1650	0 900			↙	↙	↗↗		↙	N		N	Guérison totale après 10 mois
9	ANJOU 1952	M	SULFAMIDES SALICYLES	6 mois	BALANITE	+	+	+	7 mois	3, 4 11. 4	0 336	0 1260	N	N	Arrêt de maturation				↙	N		N	Légère baisse de la neutropoïèse médullaire après 6 mois
10	GASSER 1952	F	R A S	8 mois			+	+	15 mois	4. 4 9. 2	280 1. 000	0, 5 2	70 92	5 12	3 1	16 10	21 22	23 36 32	0, 5	N	34, 8	N	Guérison totale 8 mois plus tard
11	KOSTMANN R_4	M		3 mois et demi	INF. CUT.				10 mois	N 25	↙				Lignée rouge pauvre avec arrêt de maturation				↙				Mort à 3 ans.
12	KOSTMANN K_2 1956	M		3 mois	0	STRIDOR CONGENITAL			3 mois	N	780 1742 3136		N	N	Lignée blanche : arrêt de maturation. Lignée mégacaryocytose : N				↙				Neutropénie persistante à 4 ans et demi.
13	KOSTMANN L_1	M		5 mois	INF CUT				10 mois	N	525 2800		N	N					↙				Neutropénie persistante à 5 ans.
14	BERNARD J. 1956	M		2 mois	ECZEMA			+	7 mois	3. 4 17. 8	1 28				4	5	0 6	0 4	0, 5	0, 5	10	48	Neutropénie à 4 % persistante à 5 ans.
15	STAHLIE 1956	F	STREPTOMYCINE	11 mois	INF RESP.	+	+	+	11 mois	5 7	1 61	1 10	70 80	N	12, 5 4	1 2, 2	16 1 29	15 1 29	1 6	1	8, 8 27	0	Neutropénie persistante 15 mois après
16	LAPLANE 1959	F		5 mois	OTITE	+		+	5 mois	8	4 10 % 1 fois	5 10	N	9 40		3	32	13	1		↑		Vivante à 21 mois avec NGFS normale
17	GILLIVRAY 1964	F		3 mois et demi	INF CUT MUQU.	+	+		4 mois	2. 4 3. 1	0 384	0 6	64 96	11 33	2, 4	4, 6	9 7	2 0 26	0	10	20 8		Bien portante à 11 ans, mais P. N. abaissés.
18	AMBS et COLLE 1964	M		3 mois et demi	OTITE		+	+	3 mois et demi		27 780	0, 5 2	81 97	2	ARRET DE MATURATION 0						↑		Bien portante 3 mois après, mais PN < 1. 000
19		M	Apnée néonatale	2 mois	ANTH. INF	+		+	2 mois	4. 7 13, 9	60	1 3	56 92	2	NOMBREUX MYELOMES IMMATURES				0				Guérison totale 1 an plus tard.
20	IBRAHIM 1965	M			INF CUT et PULM.	+	+		4 mois	10	100	5 %	60		2, 5 5		16, 5 2	7 0, 5	2, 5 0	10	16 59	5, 5 1	Etat inchangé 3 mois plus tard.

C - PATHOGENIE et TRAITEMENT

Le mécanisme intime de la neutropénie hypoplastique reste actuellement inconnu. Les nombreuses hypothèses avancées pour expliquer l'insuffisance de la neutropoïèse médullaire n'ont reçu aucune confirmation expérimentale.

La carence d'un facteur sérique nécessaire à la production normale des neutrocytes a été recherchée par PLUM et KOSTMANN et par HEDENBERG. Ces auteurs ont cultivé la moelle osseuse de leur malade dans le sérum d'un sujet normal et dans le propre sérum du malade ; ils ont constaté que la maturation médullaire était meilleure dans le sérum du sujet sain où si l'on additionnait de cystéine le sérum du malade.

En fait, cette action des acides aminés soufrés sur la maturation de la lignée granulocytaire n'a rien de spécifique et a été constatée dans différents hémopathies telles que la leucémie, la maladie de Biermer et l'agranulocytose chronique bénigne (BJURE, NILSSON, PLUM, ZHELGER, BAZOGHHI, ANTONOMIER).

L'utilisation des acides aminés par voies orale ou intra-veineuse au cours des neutropénies hypoplastiques s'est d'ailleurs révélée sans effet. De même, les perfusions de plasma frais n'ont entraîné aucune amélioration durable.

VRILL et SMITH ont utilisé le phosphore radio-actif pour étudier la durée de vie des polynucléaires neutrophiles dans le sang. Les neutrophiles d'un sujet sain, marqués au P_{32} puis injectés au malade, ont une survie normale. Les neutrophiles du malade ont une durée de vie diminuée, mais identique s'ils sont réinjectés dans le sang d'un sujet sain ou dans le sang du malade, ce qui élimine un facteur plasmatique.

Ce raccourcissement de la survie des neutrophiles du malade semble donc d'origine intra-cellulaire, mais il est insuffisant pour expliquer la neutropénie, et il paraît certain qu'il existe un défaut de maturation médullaire.

L'hypothèse d'un déficit surrénalien, évoque devant l'éosinophilie fréquente, a motivé l'utilisation par HEDENBERG d'injections d'A.C.T.H., mais sans résultat notable.

L'administration de corticoïdes, si elle a apporté quelques satisfactions passagères au point de vue clinique dans l'observation de LAPLANE, n'a jamais eu aucun effet sur la neutropénie elle-même.

Le traitement des Neutropénies hypoplastiques reste donc limité à l'administration d'antibiotiques pour essayer de prévenir où de limiter les infections. Leur efficacité reste incertaine, souvent décevante, du moins dans les neutropénies néo-natales.

oOo

CONCLUSIONS.

A l'occasion d'une observation de neutropénie hypoplastique idiopathique apparemment congénitale, nous avons rappelé les caractères des différentes neutropénies que l'on peut observer à cet âge, puis nous avons passé en revue 50 cas de neutropénie hypoplastique idiopathiques du nouveau-né et du nourrisson publiés dans la littérature.

Au terme de cette étude, il nous semble possible de distinguer deux groupes de neutropénies hypoplastiques idiopathiques :

1) Les formes néo-natales, dont les premières manifestations infectieuses surviennent au cours du premier mois de la vie ; leur évolution, dominée par des infections cutanées à caractères particuliers, est très sévère dans l'ensemble, et mortelle dans plus de 65 % des cas. Le caractère congénital de ces formes néo-natales est très probable ; par contre leur origine génétique ne nous paraît pas actuellement démontrée.

2) Les formes du nourrisson : à début clinique plus tardif, qui s'accompagnent de manifestations infectieuses relativement banales, et dont l'évolution, favorable dans 95 % des cas, se fait, soit vers une guérison totale, soit vers une guérison clinique avec modifications hématologiques persistantes.

Aucun élément ne plaide en faveur de l'origine congénitale de cette forme : par contre, dans près de la moitié des cas, on retrouve la notion de l'administration d'un médicament dont l'action neutropéniante est possible.

Ces deux groupes ont cependant en commun un aspect hématologique presque identique : neutropénie périphérique sévère, avec hypoplasie ou arrêt de maturation médullaire de la série neutrocytaire. Quant au mécanisme intime de ce trouble médullaire, il reste totalement inconnu.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :

Pr JULIEN-MARIE.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr BROUET.

Vu et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

1 - AARSKOG (D.) :

Infantile congenital aneutrocytosis.
Arch. Dis. Child. 1961, 36, 511.

2 - ALBAHARY (C.) :

La maladie de Schultz.
Presse Médicale 1950, 58, 278.

3 - AMBS (E.), BIPEN (P.), LANGE (F.C.) :

La neutropénie chronique constitutionnel avec lymphocytose chez le nourrisson et le petit enfant.
Kinderheilkunde 1964, 91, n° 1.

4 - ANDREWS (J.P.), Mac LEAN et Coll. :

Iethal cong. neutropenia with eosinophilia occuring in two siblings.
Am. J. Med. 1960, 29, 358.

5 - BARDIER (A) et Coll. :

Les syndromes agranulocytaires du nourrisson.
Toulouse Médicale 1963, 1, 553.

6 - BADOUAL (J.), PISSARO (B.), ROSSIER (A.) :

Les insuffisances médullaires globales idiopathiques du jeune enfant.
Ann. Ped. 1966 n° 6/2, 147.

7 - BARLING (B.) :

Chronic cyclic granulopenia.
Proc. Royal Soc. Med. 1948, 61, 653.

8 - BERNARD (J.), BOISIN (P.), CAEN (J.) :

Neutropénie congénitale avec myélocytopénie.
Sem. Hôp. Paris 1956, 32, 1599.

9 - BECKER (F.T.) et Coll. :

Recurrent oral and cutaneous infections associated with cyclic neutropenie.
Ama. Arch. Dermatol. Chicago 1959, 80, 731.

10 - BERNARD (J.), MATHE (G.), NAJEAN (Y.) :

Contribution à l'étude clinique et physiopathologique de la M. de Fanconi.
Rev. Française Thérap. 1958, 3, 599.

11 - BERNARD (J.), NAJEAN (Y.), BINET (J.L.) :

L'agranulocytose provoquée par les dérivés de m'amidopyrine.
B.M. Soc. M. Hôp. Paris 1960, 76, 1. 134.

12 - BJURE (J.), NILSSON (L.R.), PLUM (C.M.) :

Familial neutropenia possibly caused by deficiency of a plasma factor.
Acta. Ped. 1962, 51, 497.

13 - BLATTNER (R.J.) :

Infantil agranulocytosis of cong. origin.
J. Ped. 1959, 54, 839.

14 - BOIVIN (P.) :

Les agranulocytoses.
Conc. Med. 1957, 79, n° 39.

15 - BOUSSER (J.), NEDEY (R.) :

La neutropénie familiale.
Sem. Hôp. Paris 1948, 24, 2.332.

16 - BRAUN (E.H.), BUCKWOLD (A.E.) et Coll. :

Familial neonatal neutropenia with maternal leukocyte antibodies.
Blood 1960, 16, 1745.

17 - BRAY (P.T.) :

Cyclical neutropenia. Proc. Roy. Soc. Med. 1960, 53, 1057.

18 - BRETON et Coll. :

La neutropénie cyclique.
Arch. Franç. Ped. 1962, 19, 1149.

19 - BRUCK (E.)

Agranulocytosis in childhood.
Am. J. Dis. Child. 1947, 73, 186.

20 - BUCKWOLD (A.E.), EMSON (H.E.) :

Acuti neonatal neutropenia in siblings.
Cong. Med. Ass. 1959, 80, 116.

21 - CHEDIAK (M.)

Nouvelle anomalie leucocytaire de caractères constitutionnel et familial.
Rev. Hematol. 1952, 7, 362.

22 - COBET (R.), SCHILLING (J.) :

Recurrent agranulocytosis.
Folia Haematol. 1951, 670, 286.

23 - COLLICA (A.), VERGA (E.) :

A proposito di un caso di neutropenia splenica primitiva di Wiseman et Doan.

24 - COUTEL (Y.), MOREL (H.), THOMET (G.) :

Neutropenie cyclique chez un enfant de 6 ans :
Nouv. Rev. Franç. Hematol. 1963, 3, n° 4, 482-490.

25 - CUTTING (H.O.), LANG (J.E.)

Familial benigin neutropenia.
Ann. Int. Med. 1964, 61, 876.

26 - DAUSSET (J.), MALINVAUD (G.) :

Les agranulocytoses et granulocytopénies néo-natales par iso-immunisation foeto-maternelle.
Nouv. Rev. Fr. d'Hematol. 1963, 3, n° 4, 482-490.

27 - DAUSSET (J.) :

Les leucoagglutinines. Transfusion 1962, 2, 209-215.

28 - DEBRAY (R.), PAILLERETS (F. de) :

Les aggranulocytoses du nourrisson.
Le Nourrisson 1959, 47, 136.

29 - De VAAL (O.M.) :

Reticular dysgenesia.
Lancet 1959, 2, 1.123.

30 - DISCIOTTA (A.V.) et Coll. :

Studies on Agranulocytosis.
Blood 1960, 16, 1.456.

31 - DONOHUE (W.L.) et Coll. :

Chediak-Higoshi syndrome.
Pediatrics 1957, 20, 416.

32 - DREYFUS (B.) :

Physiopathologie des neutropénies :
Rev. Fr. Etud. Cl. et Biol. 1958, 3, 987.

33 - DUHAMEL (G.), GERVAIS (P.) :

Anémies aplastiques, agranulocytoses et pancytopénies, hémopathies toxiques.
T.M.C. Sang. 130, 18, R_{10}.

34 - ELTZ (E.) und BRAUN (W.) :

Beitrag zur krankhertabildder chronischen granuzytopénie im kundesalter.
Kind. Praxis 27, 503, 1959.

35 - FANCONI :

Falle von. agranulocytose und granulozytopénie verschiedeyer genese.
Ann. Paed. 1941, 1941, 157, 317.

36 - GASSER (Von C.) :

Die pathogénèse essentiellen chron ; granulocytopénie un kindesalter auf grund der knochenmarksbefunde.
Helv. Paed. Acta 1952, 426.

37 - GENNES (L. de), MARCHAL (G.) :

La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires ; les plasmocytes allergiques.
Presse Med. 1964, 62, n° 46, 965-967.

38 - GILLIVRAY (J.B.) et Coll. :

Cong. Neutropenia : a report of feves cases.
Acta Ped. 1964, 53, 188.

39 - GITLIN (D.), WIWTER (G.), Mc CRAIG (J.) :

Thymic alymphoplasia and Cong. aleucocytoses.
Pediatrics 1964, 33, 184.

40 - GITLIN (D.), CRAIG (J.) :

Thymic and lymphoïd tissues in agammaglobulinémie.
Pediatrics 1963, 32, 4, 517.

41 - GITLIN (D.), GROSS (PA.M.), JANEWAY (C.) :

The gammaglobulines and their clinical significance.
New. Engl. J. Med. 1959, 260, 72.

42 - GRENIER (A.) :

Les aggranulocytoses secondaires.
Lyon Med. 1957, 79 n° 38.

43 - HEDENBERG (F.) :

Infantile agranulocytosis of probably Cong. Origin.
Acta Paed. 1959, 48, 77.

44 - HENRY (J.R.L.) :

Congenital agranuloc.
Proc. Roy. Soc. Med. 50, 5, 329, 1957.

45 - HIGASHI (C.) :

Congenital gigantisme of peroxydose granules.
Tohoku J. Exp. Med. 1954, 59, 315.

46 - HITZIG (W.H.) et Coll. :

Transplacental transfert of leukocyte agglutinines.
Vox Sang 1959, 4, 445.

47 - HOTZ (A.) :

Zur differential diagnoses : aggranulocytose-leukamia
Z. Kinkerheilk 1941, 62, 529.

48 - HUGULEY (C.M.) et Coll. :

Drug-related blood dyscrosias
JANA 1961, 177, n° 1, 23.

49 - JENSEN (K.G.) :

Les anticorps antileucocytaires dans les sérums des femmes enceintes.
Vox. Sang. 1962, 7, 454-469.

50 - JENSEN (K.G.) :

Transplacental passage of leukocytes agglutinies occuring on a aceonut of pregnancy.
Danish Med. Bull. 1960, 7, 55.

51 - JEUNE (M.), LARBRE (F.); GERMAIN (D.J.), FREYCON (F.) :

Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypoglobulinémie.
Arch. Franç. Ped. 1959, 16, 14.

52 - KNIKER (W.T.), PANOS (T.C.) :

Idiopathic infantile agranulocytosis.
J. Dis. Child. 1957, 94, 549.

53 - KOSTMANN (R.) :

Agramulocytose infantile héréditaire.
Acta Paed. 1956 n° 45, Supplément 105.

43 - HEDENBERG (F.) :

Infantile agranulocytosis of probably Cong. Origin.
Acta Paed. 1959, 48, 77.

44 - HENRY (J.R.L.) :

Congenital agranuloc.
Proc. Roy. Soc. Med. 50, 5, 329, 1957.

45 - HIGASHI (C.) :

Congenital gigantisme of peroxydose granules.
Tohoku J. Exp. Med. 1954, 59, 315.

46 - HITZIG (W.H.) et Coll. :

Transplacental transfert of leukocyte agglutinines.
Vox Sang 1959, 4, 445.

47 - HOTZ (A.) :

Zur differential diagnoses : aggranulocytose-leukamia
Z. Kinkerheilk 1941, 62, 529.

48 - HUGULEY (C.M.) et Coll. :

Drug-related blood dyscrosias
JANA 1961, 177, n° 1, 23.

49 - JENSEN (K.G.) :

Les anticorps antileucocytaires dans les sérums des femmes enceintes.
Vox. Sang. 1962, 7, 454-469.

50 - JENSEN (K.G.) :

Transplacental passage of leukocytes agglutinies occuring on a aceonut of pregnancy.
Danish Med. Bull. 1960, 7, 55.

51 - JEUNE (M.), LARBRE (F.); GERMAIN (D.J.), FREYCON (F.) :

Lymphocytophtisie, alymphocytose et hypoglobulinémie.
Arch. Franç. Ped. 1959, 16, 14.

52 - KNIKER (W.T.), PANOS (T.C.) :

Idiopathic infantile agranulocytosis.
J. Dis. Child. 1957, 94, 549.

53 - KOSTMANN (R.) :

Agranulocytose infantile héréditaire.
Acta Paed. 1956 n° 45, Supplément 105.

54 - LALEZARI (P.), NUSSBAUM (M) et Coll. :

Neonatal neutropenia duo to a meterial immunization.
Blood 1960, 15, n° 2, 236.

55 - LANG (J.G.), CUTTING (H.O.) :

Infantile genetic agranulocytosis
Pediatrics 1965, 35, n° 4, 596.

56 - LAPLANE (R.) et Coll. :

Aggranulocytoses chroniques primitives du nourrisson.
Soc. Med. Hôp. Paris. 1959, 75, 314.

57 - LEVINE (S.) :

Chronic familial neutropenia with morked periodontal lesions.
Oral Surg. 1965, 12, 310.

58 - LORRE (M.) :

Un cas d'aggranulocytose cyclique.
Acta Paed Belgica - Bruxelles 1960, 14, 95.

59 - LUHBI (A.L.), SLOBODY (L.B.) :

Transient neo-natal agranulocytosis in two siblings.
AMA J. Dis. Child 1956, 92, 496.

60 - LUHBI (A.L.), SPEER et Coll. :

Congenital genetic agranulocytosis.
J. Dis. Child. 1957, 94, 552.

61 - MAC LEAN (M.) :

Chronic neutropenia, Arch. Dis. Child.
1957, 33, 431.

62 - MANZINI (C.), PARVIS (A.) :

Leucopenia constituzionale famigliare e ereditoria.
Hematologica 1949, 30, 39.

63 - MARIE (J.), HENNEQUET (A.) et Coll. :

Agammaglobulinémie congénitale avec alymphocytose, atrophie lymphoïde et thymique.
Sem. Hôp. Ann. Pediatr. 1965, 41, 2 135.

64 - MARCHAL (G.) :

Pronostic de l'agranulocytose et des pancytopénies.
Presse Méd. 1959, 67, 38, 1483.

65 - MASSIMO (L.), GAIERO (G.), BRATTO (A.) :

I fattori inducente la leucocytose neutrofila.
Mim. Ped. 1963, 15/17, 559.

66 - MAUER (A.M.) :

White blood cell desorders.
Ped. Clin. N. 1962, 9, n° 3.

67 - MAUER (A.M.), KRILL (C.E.) :

A study of the mecanismes for granulocytopenia.
Ann. N.Y. Acad. Se. 1964, 113.

68 - MICHON (P.), NOEL (B.) :

Agranulocytoses plasmocytaires.
Rev. Med. Nancy 1962, 27, 239.

69 - MONCRIEFF (A.) :

Recurrent neutropenia.
Arch. Dis. Child 1951, 26, 438.

70 - NEZELOF (C.) et Coll. :

L'hypoplasie héréditaire du thymus.
Arch. Franç. Ped. 1964, 21, n° 8, 898.

71 - NYHAN (W.L.) et Coll. :

Septicemia of the neucoborn.
Pediatrics 1958, 22, 268.

72 - OLBING (H.) :

Angeboren, permanente agranulocytose mit antikör, ermangel-ayndrome.
Z. Kinderheilk 1964, 90, n° 1, 28.

73 - OWREN (P.A.) :

Cyclic agranulocytosis.
Acta Med. Scandinav. 1949, 134, 7.

74 - PAGE (A.R.) :

Etudes sur la neutropénie cyclique ; recherches cliniques et expérimentales.
J. Dis. Child. 1957, 94, n° 6, 623-661.

75 - PAYNE (R.) :

Leucoagglutinines chez les femmes multipares.
Proc. 8 tb.
Int. Cong. Hematolog. 1960.

76 - PLUME (C.M.) :

In vitro study of boye marrow.
Blood 1947, n° 1, 33. Acta Med. Scand. 1952, 143, 237.

77 - PROST (R.J.) :

Iso immunisation foeto-maternelle antileucocytaire et leuco-neutropénie néo-natale.
E.M.C. 13 022, T. 10, (2 Filles).

78 - RAMENGHI (M.), ANTONNUCI (M.) :

Agranulocytose neonatale.
Cl. Ped. Bologna 1960, 42, 792.

79 - RASKA (Von B.) :

Beitrag zur genetisch bedingten agranulozytose im kindesalter :
Ann. Pediatrici, Vol. 203, 1964, 137-144.

80 - REIMANN (H.A.) et coll. :

Periodie neutropenia.
Blood 1949, 4, 1109.

81 - ROLLAND (C.F.) et Coll. :

A case of cyclic neutropenia. Edimburg M.J.
1950, 57, 205.

82 - ROSSI (J.P.), BRAND (I.K.) :

J. Ped. 1960, 56, 639.

83 - ROSSMAN (Ph. L.), HUMMER (G.J.) :

Chronic neutropenia in siblings : the effect of steroïds.
Ann. Int. Med. 1960, 52, 242.

84 - SALOMONSEN (L.) :

Granulocytopenia in childrey.
Acta Paed. 1948, 35, 189.

85 - SHWACHMAN (H.) et Coll. :

The syndrome of pancreatic insuffisanciency and bone marrow dysfunction.
J. Ped. 1964, 65, 5, 645.

86 - SIGUIER (F.) et Coll. :

Erythroblastopénie pure révélatrice d'une tumeur du thymus.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris 1959, 75, n° 28-29, 913.

87 - SLOBODY (L.B.), ABRAMSON (H.) :

Agranulocytose of the neuborg infant.
JAMA 1950, 7, 25.

88 - STAHLIE (T.D.) :

Chronic benign neutropenia in enfancy and early childhood.
J. Ped. 1956, 48, 710.

89 - STEFANINI (M.) et Coll. :

Transitory cong. neutropenia.
Am. J. Med. 1952, 749.

90 - STRÖM (J.) :

Chronic benign granulocytopenia in a child ducing the second jear of life.
Acta Paed. 1949, 38, 590.

91 - THEVENARD (A.) et Coll. :

Myasténie, tumeur du thymus et aplasie de la moelle associée.
Rev. Neurol. 1955, 93, 597-600.

92 - TORO (A.M.) et Coll. :

Neutropenia Cyclica.
Bull. Med. Hosp. inf. Mexico 1960, 215.

93 - VALHQUIST (B.) :

Cyclic agranulocytosis : Report of a case.
Acta. Med. Scandin. 1946, Suppl. 170, 531.

94 - VALHQUIST (B.), ANJOU (N.) :

Granulocytopénie chronique bénigne.
Acta Haematol. 1952, 8, 199.

95 - VRTILEK (M.B.) :

Das bild der chromschen granulozytopenie in kindesalter.
Hel. Paed. Acta 1952, 2, 210.

96 - WISEMAN (B.K.), DOAN (C.A.) :

Primary splenic neutropenia.
Ann. Int. Med. 1942, 16, 1097.

97 - ZUELZER (W.W.), BAJOGHLI (M.) :

Chronic granulopenia im childhood.
Blood 1964, 23, n° 3, 359.

98 - ZUELZER (W.W.) :

Myelocathexis. A new fery of chronic granulocytopenia.
N. Engl. Med. J. 1964, 270, 14.

****

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62